

Léčba chronické myeloidní leukemie u dospělých v roce 2010

Jaroslava Voglová

II. interní klinika – oddělení klinické hematologie, LF UK a FN Hradec Králové

Léčba chronické myeloidní leukemie (CML) se během posledního desetiletí zásadně změnila. Imatinib se stal standardním lékem první volby pro nemocné v chronické fázi CML. Dříve preferovaná alogenní transplantace krvetvorných buněk se odkládá do dalších linií léčby, přestože je to zatím jediná potenciálně kurativní metoda pro CML. Inhibitory tyrozinkináz 2. generace dasatinib a nilotinib, rozvoj molekulárního monitorování reziduální leukemie a identifikace řady mutací BCR-ABL1 s různou senzitivitou k inhibitorům tyrozinkináz umožňují léčbu „šít na míru“. V článku je uveden přehled současných doporučení pro léčbu CML.

Klíčová slova: chronická myeloidní leukemie, léčba, inhibitory tyrozinkináz, transplantace kostní dřeně.

Treatment of chronic myeloid leukemia in adults in 2010

In the past decade the management strategies of patients with chronic myeloid leukemia have been completely changed. Imatinib became the standard front-line therapy in patients with newly diagnosed chronic-phase CML. Allogeneic stem cell transplantation in CML patients is increasingly deferred despite its curative potential. Second generation tyrosine kinase inhibitors dasatinib and nilotinib together with the improved molecular monitoring of residual leukemia and the identification of BCR-ABL1 mutations with wide spectrum of sensitivity to tyrosine kinase inhibitors make possible the tailoring of CML treatment. Current recommendations for the management of CML are reviewed.

Key words: chronic myeloid leukemia, therapy, tyrosine kinase inhibitors, stem cell transplantation.

Onkologie 2010; 4(3): 189–195

Úvod

Chronická myeloidní leukemie (CML) je klonální myeloproliferativní onemocnění charakterizované zvýšenou proliferací buněk ne-soucích Philadelphia chromozom (Ph) vzniklý reciprokou translokací dlouhých ramének chromozomů 9 a 22. Translokací t (9; 22) (q34; q11) vytvořený fúzní gen BCR-ABL1 a jeho produkt protein s aktivitou tyrozinkinázy mají v patogenezi CML zásadní význam. Ph pozitivní klon buněk je v chronické fázi CML typický zvýšenou proliferací a sníženou apoptózou vedoucí k akumulaci normálně vyžrávajících buněk především v kostní dřeni, krvi, játrech, slezině a genetickou nestabilitou s tendencí k akceleraci až blastické transformaci. Objev Ph chromozomu v r. 1960 položil základní kámen k moderní léčbě CML inhibitory tyrozinkináz (ITK).

Incidence CML se pohybuje v rozmezí 1–1,5 na 100 000 obyvatel, CML se podílí cca 15 % na celkovém počtu nově diagnostikovaných leukemií u dospělých (1). Medián věku při diagnóze CML je kolem 66 let (1). V České republice je ročně nově diagnostikována Ph+ CML asi u 150 osob (2). Léčbou nekontrolovaná chronická myeloidní leukemie probíhá u většiny pacientů ve třech fázích. Zhruba u 90 % nemocných se diagnóza CML stanoví v chronické fázi (CHF) choroby, zbytek tvoří nemocní, u nichž se CML manifestuje v akcelerované (AF) ne-

bo blastické fázi (BF) (3). K odhadu prognózy se používají prognostické indexy vytvořené na základě hodnocení velkých souborů nemocných s CML v éře chemoterapie (Sokalův index) a v éře interferonu (Hasfordův index). Oba rozdělují nemocné v CHF CML do skupin s nízkým, středním a vysokým rizikem. Oba historické prognostické indexy se používají i v éře ITK. Kromě tradice i z důvodu, že všeobecně uznávaný prognostický model pro nemocné léčené IM dosud nebyl vytvořen. Výpočet Sokalova a Hasfordova indexu a jejich hodnocení jsou uvedeny v originálních publikacích (4, 5) nebo na internetové adrese European LeukemiaNet <http://www.leukemia-net.org/content/e58/e495/e1733/>. V posledních letech se ukazuje, že zásadní význam pro prognózu CML má způsob léčby a léčebná odpověď (6).

Historie léčby

Chronická myeloidní leukemie byla poprvé popsána v r. 1845 (7). Neléčení nemocných s CML žije v průměru 32 měsíců od prvních příznaků choroby. První pokusy o léčbu chronické myeloidní leukemie jsou popisovány v literatuře z druhé poloviny 19. století. V roce 1865 se poprvé podařilo snížit počet leukocytů u nemocného s CML Fowlerovým roztokem, který obsahoval arzen (7). V první polovině 20. století se CML léčila ionizujícím zářením, v druhé polovině 20. století

prodloužila cytostatika busulfan a hydroxyurea medián přežití nemocných na 4–5 let. Interferon alfa (INFα) na rozdíl od předchozích způsobů léčby dokázal navodit kromě hematologické odpovědi u části nemocných i cytogenetickou odpověď. Léčba INF prodloužila přežití nemocných s chronickou fází CML na 55–89 měsíců. V 80. a 90. letech minulého století se stal INF v monoterapii nebo v kombinaci s níže dávkovaným cytosinarabinosidem (LD-ARAC) standardem léčby pro nemocné v chronické fázi CML, u nichž nebylo možno provést alogenní transplantaci krvetvorných buněk (TKB). Léčebná strategie v 90. letech minulého století spočívala ve snaze najít pro nemocné splňující věková a další omezení pro alogenní TKB vhodného dárce a co nejdříve po stanovení diagnózy provést alogenní TKB. V té době byla CML nejčastější indikací alogenní TKB (8).

Převratnou změnu v léčbě CML přinesly inhibitory tyrozinkináz (tabulka 1). Imatinib (Glivec®, IM) byl poprvé zkoušen v klinické studii u nemocných v pokročilém stadiu CML v roce 1998. Vysoká účinnost a bezpečnost IM v CHF a AF CML byla potvrzena klinickými studiemi fáze II a III. V České republice byl IM zkoušen v rámci klinických studií rozšířené dostupnosti od r. 2000 a v roce 2002 se IM stal součástí léčebného schématu pro CML v 2. linii po selhání INF. Objev IM provázal rychlý rozvoj molekulárně geneti-

Tabulka 1. Přehled indikací, dávkování, způsobu podávání a hlavních nežádoucích účinků inhibitorů tyrozinkináz používaných v léčbě CML v České republice

ITK	Indikace u CML	Dávka	Požadavky na užití léku	Hlavní nežádoucí účinky
Imatinib (Glivec®)	Nově dg. CML v CHF	400 mg 1x d	Per os, společně s jídlem a 250 ml tekutiny	Myelosuprese, svalové křeče, nauzea, průjem, retence tekutin, otoky, zvýšení hmotnosti, hepatotoxicita
	CML ve všech fázích po selhání interferonu alfa	CHF 400 mg 1x d, AF 600 mg 1x d, BZ 600 mg 1x d nebo 400 mg 2x d		
Dasatinib (Sprycel®)	Ve všech fázích CML při selhání a netoleranci IM	CHF CML 100 mg 1x denně, AF/BF 70 mg 2x denně	Per os, žádné	Myelosuprese, pleurální a perikardiální výpotky, průjem, kožní vyrážka, bolesti hlavy, nevolnost
Nilotinib (Tasigna®)	CHF a AF CML při selhání a netoleranci IM	400 mg 2x denně	Per os, 2 hodiny po jídle a následující jídlo nejdříve za 1 hodinu	Myelosuprese, prodloužení QT, nevolnost, bolesti hlavy, průjem, zvýšení amyláz, lipáz, glykemie v séru

kých metod sloužících k monitorování zbytkové choroby a průkazu mutací BCR-ABL1 tyrozinkinázy. Klinické studie s dasatinibem (Sprycel®) a nilotinibem (Tasigna®) během následujících let prokázaly účinnost a bezpečnost těchto ITK 2. generace u nemocných rezistentních na IM. ITK 2. generace se v současnosti používají rutinně v léčbě CML při selhání IM nebo jeho nesnášenlivosti. Bosutinib a další ITK se zkoušejí v klinických studiích.

Imatinib

Mezinárodní randomizovaná studie fáze III IRIS srovnávající účinnost a bezpečnost imatinibu s interferonem v kombinaci s LD-ARAC u 1 106 nově diagnostikovaných nemocných v CHF CML prokázala vyšší procenta dosažených kompletních hematologických, cytogenetických i molekulárních odpovědí ve skupině pacientů léčených IM. Aktualizace výsledků studie IRIS v 7. roce potvrdila u nemocných léčených IM kumulativní kompletní cytogenetickou odpověď v 82 %, přežití bez progresu do AF nebo BF v 93 %, celkové přežití v 86 %. V 7. roce pokračovalo v léčbě IM 60 % nemocných randomizovaných pro léčbu IM (9). Na základě výsledků studie IRIS se IM v dávce 400 mg denně stal lékem první volby u nemocných v CHF CML.

Zvýšení dávky IM v první linii na 800 mg denně ve studii TOPS sice urychlilo nástup cytogenetické i molekulární odpovědi, ale rozdíl v počtu cytogenetických i molekulárních remisí dosažených ve 12. měsíci od zahájení léčby nebyl statisticky významný a vyšší dávka IM byla provázena vyšší toxicitou (10). U 204 nově diagnostikovaných nemocných v CHF CML léčených IM v dávce 400 mg denně v rámci „intention-to-treat“ analýzy bylo v 5. roce sledování dosaženo 82,7 % kompletních cytogenetických odpovědí (KCyR), 50,1 % velkých molekulárních odpovědí (MMR), celkové přežití 83,2 % a přežití bez progresu 82,7 % (11). V této studii ukončilo léčbu IM 25 % nemocných

z důvodu neuspokojivé odpovědi nebo pro nežádoucí účinky IM (11).

Rezistence na léčbu CML

Rezistence na léčbu IM, definovaná jako ztráta hematologické nebo velké cytogenetické odpovědi, přechod do pokročilejší fáze CML, případně úmrtí, se ve studii IRIS vyskytla nejčastěji ve 2. a 3. roce léčby (7,5 %, resp. 4,8 %), v dalších letech frekvence rezistencí na IM klesala (9).

Primární hematologická rezistence na léčbu IM v první linii je v CHF CML vzácná. KCyR nedosáhne 20–25 % nemocných léčených IM, u dalších 20–25 % pacientů se zjistí ztráta KCyR v průběhu léčby (12). Na vzniku rezistence se může podílet řada faktorů: nedodržování doporučeného dávkování léku, nedostatečná absorpce IM v gastrointestinálním traktu, nízká plazmatická koncentrace IM, polymorfismus CYP3A4 nebo interference s další medikací, abnormální exprese transportérů zprostředkujících vstup IM do buňky (hOCT1) a výstup z buňky (ABC1), mutace BCR-ABL1, amplifikace nebo zvýšená exprese genu, přídatné cytogenetické změny při klonální evoluci (12). Důležitá je i rezerva normální krevetvorby, která se snižuje v pokročilých fázích CML.

Až u 40–60 % případů jsou za příčinu rezistence považovány bodové mutace BCR-ABL1 kinázy. Mutace se liší četností a místem vzniku (P oblast, vazebné místo pro IM, katalytická doména, aktivní smyčka) (13). Citlivost mutací k IM a dalším ITK se hodnotí na základě testů in vitro měřením IC₅₀ (koncentrace léku, která inhibuje růst buněčné linie z 50 %). V oblasti BCR-ABL1 kinázy bylo popsáno více jak 70 různých mutací. Klinický význam jednotlivých mutací je v současné době široce diskutován (13, 14).

Dasatinib

Dasatinib (DASA), duální inhibitor Src a ABL tyrozinkináz, in vitro 325x účinnější než IM, byl

v r. 2006 schválen pro léčbu CML v CHF, AF i BF u nemocných rezistentních na IM nebo netolerujících IM. Studie fáze II START-C potvrdila klinickou účinnost a bezpečnost DASA 70 mg 2x denně v CHF CML po selhání IM a při netoleranci IM. Analýza dvouletého sledování v rámci studie START-C prokázala u pacientů rezistentních na IM 86 % KHR, 45 % KCyR, přežití bez progresu u 80 % a celkové přežití u 92 % nemocných. Hematologická toxicita 3. a 4. stupně byla dokumentována u 50 % pacientů, pleurální výpotky byly pozorovány u 26 % nemocných (15). Srovnání účinnosti DASA a zvýšené dávky IM po selhání standardní dávky IM ve studii fáze II START-R vyznělo ve prospěch DASA. Nemocní léčení více jak 2 roky DASA dosáhli vyšší procento KHR (93 % oproti 82 % při léčbě IM), KCyR (44 % oproti 18 % při léčbě IM) a delší přežití bez progresu (16).

Původní dávkovací schéma DASA 2x 70 mg denně v CHF CML bylo na základě výsledků studie CA180-034 upraveno na 1x 100 mg denně (15). Studie fáze III ověřila srovnatelnou účinnost a lepší toleranci DASA, zejména méně častý výskyt pleurálních výpotků, při dávkování DASA 1x denně (17). Bylo prokázáno, že krátkodobá inhibice BCR-ABL1 tyrozinkinázy DASA v jedné denní dávce stačí k navození nevratné apoptózy cílových buněk (18).

Nilotinib

Nilotinib (NILO), selektivní inhibitor BCR-ABL1, KIT a PDGFR kináz se silnější vazbou k povrchu BCR-ABL1 proteinu a vyšší účinností in vitro ve srovnání s IM, byl schválen v roce 2007 pro léčbu CML v CHF a AF u nemocných rezistentních na předchozí léčbu IM. Studie fáze II NILO v dávce 400 mg 2x denně u pacientů v CHF CML rezistentních nebo netolerujících IM prokázala celkem 44 % KCyR, u rezistentních nemocných 41 %, 64 % pacientů bylo po 24 měsících léčby NILO bez progresu a odhadované celkové přežití na 24 měsících bylo 88 % (19). NILO je účinný

ve všech fázích CML, vykazuje minimální zkříženou rezistenci s IM, je aktivní u většiny mutací s výjimkou T315I, má nízkou incidenci toxicity 3. a 4. stupně, vyvolává u relativně nízkého procenta nemocných těžké myelosuprese a při dlouhodobém podávání nemocní předepsanou dávku NILO tolerují ve srovnání s DASA lépe (20).

Randomizovaná studie, která by přímo srovnávala účinnost a toxicitu DASA a NILO nebyla provedena. DASA a NILO nevykazují zkříženou rezistenci vzájemně ani s IM a mají odlišné nežádoucí účinky. ITK 2. generace umožnily individualizovat léčbu CML s ohledem na stadium nemoci, mutace BCR-ABL1 a přidružené choroby pacienta (21) (tabulka 1).

Alogenní transplantace
krvetočivých buněk

Alogenní TKB provedená v první linii léčby nadále zůstává jedinou potenciálně kurativní metodou pro 60–80% nemocných v CHF CML. Retrospektivní analýza přežití potvrdila výrazně lepší pětileté přežití pacientů léčených IM v časné CHF CML ve srovnání s těmi, kteří podstoupili alogenní TKB (93% proti 59%, $p < 0.001$) (22). Relativně vysoká morbidita a mortalita spojená s výkonem ve srovnání s vysokou účinností a výbornou snášenlivostí IM odsunula alogenní TKB v CHF CML z první linie léčby nejen u dospělých, ale i u dětí. Počty alogenních TKB v éře ITK výrazně klesly (8). TKB se v současné době indikuje přísně individuálně, po zvážení prognózy CML a rizik spojených s výkonem (Prognostické skóre EBMT) (22). Nebylo prokázáno, že by léčba ITK před transplantací zvyšovala toxicitu alogenní TKB (1).

Současná doporučení pro léčbu
a monitorování CML

Cílem současné léčby CML je zabránit progresi chronické fáze do pokročilejších stadií

nemoci a maximálně prodloužit kvalitní život nemocných. Vysoká účinnost a rozdílné spektrum toxicity ITK 1. a 2. generace umožňují léčbu „šít na míru“ nemocného. V roce 2006 byla publikována doporučení organizace European LeukemiaNet (ELN) pro monitorování a léčbu CML, kterou vypracovalo 19 expertů z 10 zemí na základě kritického hodnocení literatury z období 1998–2005 (23). Podle typu odpovědi na IM v určených časových bodech dělí nemocné na ty, kteří odpovídají optimálně a mají tedy šanci dlouhodobě z léčby profitovat a ostatní, kteří odpovídají „suboptimálně“, nebo u nichž léčba „selhala“. Autoři v této práci zároveň upozorňují na varovné známky, které mohou souviset s horší odpovědí na léčbu IM. Doporučení ELN z roku 2006 přispěla k sjednocení léčebných postupů a rychle se rozšířila v klinické praxi. V roce 2009 skupina expertů ELN doporučení pro léčbu CML aktualizovala na základě zkušeností s ITK 2. generace (24). Na webových stránkách National Comprehensive Cancer Network (www.nccn.org) je dostupná poslední verze doporučení pro léčbu CML, jejichž používání je rozšířeno zejména v USA. Z evropských a amerických guidelines vychází doporučení České hematologické společnosti pro léčbu CML publikovaná na www.hematology.cz. Přehled léčebných doporučení pro různé fáze CML je uveden v tabulce 2.

Léčba chronické fáze CML

V roce 2010 je IM v dávce 400 mg denně v CHF CML všeobecně uznávaným lékem první linie. Monitorování léčby se provádí v 3 měsíčních intervalech a hodnotí se 3 úrovně odpovědi: hematologická (krevní obraz a fyzikální nález), cytogenetická (% Ph+ mitózy) a molekulárně genetická (% transkriptu

BCR-ABL1 v mezinárodní stupnici). Definice jednotlivých typů odpovědi je uvedena v tabulce 3. Klíčové časové body jsou 3., 6., 12. a 18. měsíc od zahájení léčby IM a kdykoliv během sledování při známkách rezistence na léčbu. Kritéria pro optimální odpověď, suboptimální odpověď a selhání léčby IM a ITK 2. generace v časových bodech dle ELN 2009 jsou uvedena v tabulkách 4 a 5.

Nemocní s optimální odpovědí na IM pokračují v léčbě IM dlouhodobě. Po dosažení KCyR se doporučuje monitorování molekulární odpovědi v 3 měsíčních intervalech, po dosažení MMR nejméně v 6 měsíčních odstupech. Ukončení léčby imatinibem se nedoporučuje ani po dosažení kompletní molekulární odpovědi z důvodu vysokého rizika relapsů choroby.

U nemocných se suboptimální odpovědí na IM nebo selháním léčby je třeba pátrat po příčině. Nedodržování správného dávkování nebo možné lékové interakce pomůže odhalit pečlivá anamnéza a vyšetření koncentrace IM v plazmě. Typ rezistence může upřesnit nález přídatných cytogenetických změn při cytogenetickém vyšetření a mutační analýza. Zjištění mutací se známou senzitivitou k ITK 2. generace usnadní výběr alternativní léčby. Jabbour a spol. doporučují DASA preferovat u nemocných s mutacemi E255K/V, Y253H, F359C/V a NILO dávají přednost u mutací F317L, V299L, Q252H (14). Obecná shoda panuje v doporučení alogenní TKB nemocným s mutací T315I, která je málo citlivá k ITK 1. i 2. generace. Při volbě inhibitoru ITK 2. generace se doporučuje i ohled na souběh dalších chorob. U nemocných s těžkou cukrovkou nebo prodělanou pankreatitidou se dává přednost DASA, hypertenze a plicní onemocnění navádějí k preferenci NILO.

Tabulka 2. Přehled léčebných doporučení v jednotlivých fázích CML. Upraveno podle doporučení ELN 2009 (Baccarani 2009, literární odkaz č. 24)

Chronická fáze CML		
1. linie	Všichni pacienti	Imatinib 400 mg/d
2. linie	Toxicita a nesnášenlivost IM	Dasatinib nebo nilotinib
	Suboptimální odpověď	Imatinib ve stejné nebo vyšší dávce, dasatinib nebo nilotinib
	Selhání IM	Dasatinib nebo nilotinib, alogenní TKB při progresi do AF/BF nebo přítomnosti mutace T315I
3. linie	Suboptimální odpověď DASA nebo NILO	Pokračovat DASA nebo NILO, zvážit alogenní TKB
	Selhání DASA nebo NILO	Alogenní TKB
Akcelerovaná fáze CML		
1.linie	Neléčení IM	IM 600–800 mg/d, DASA nebo NILO, při rezistenci na ITK alogenní TKB
2. linie	Léčení IM	DASA nebo NILO, při rezistenci na ITK alogenní TKB
Blastická fáze CML		
Lymfoblastická f.	Kombinace ITK a léčby jako u ALL, alogenní TKB v remisi	
Myeloblastická f.	Kombinace ITK a léčby jako u AML, alogenní TKB v remisi	

Aloxi[®]

palonosetron HCl injekce



RYCHLÝ > SILNÝ > VYTRVALÝ

Skutečný pokrok v kontrole emeze!

- › Setron II. generace s prodlouženým účinkem
- › Prevence nauzey a zvracení u středně a vysoce emetogenní chemoterapie nádorů
- › Vysoká účinnost u akutní i pozdní emeze v jedné dávce

Stačí jedna injekce!

ALOXI 250 mikrogramů, injekční roztok.

Jedna lahvička s 5 ml roztoku obsahuje 250 mikrogramů palonosetronu (ve formě hydrochloridu). **Indikační skupina:** Antiemetika a přípravky proti nevolnosti, antagonisté serotoninu (5-HT₃). **Indikace:** Prevence akutní nauzey a zvracení při vysoce emetogenní chemoterapii nádorů a prevence nauzey a zvracení při středně emetogenní chemoterapii nádorů. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku. **Nežádoucí účinky:** Bolesti hlavy, závratě, zácpa, průjem. **Zvláštní upozornění:** Pacienty se zácpou v anamnéze či příznaky subakutní střevní obstrukce je nutné po podání léčiva sledovat. **Těhotenství a kojení:** Těhotné ženy nesmí používat palonosetron, pokud to lékař nebude považovat za nevyhnutelné. Kojení je třeba během léčby přerušit. **Dávkování:** 250 mikrogramů palonosetronu se podává v jednom intravenózním bolusu přibližně 30 minut před zahájením chemoterapie. Podávat injekčně po dobu 30 sekund. **Balení:** 1 lahvička obsahující 5 ml injekčního roztoku. **Datum registrace:** 22.3.2005. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd. Damastown, Mulhuddart, Dublin 15, Irsko. **Registrační číslo:** EU/1/04/306/001. Přípravek je vázán na lékařský předpis a je hrazen zdravotními pojišťovnami. Dříve než přípravek předepíšete, seznámte se, prosím, se Souhrnem údajů o přípravku.

Tabulka 3. Definice hematologické, cytogenetické a molekulární odpovědi u CML. Upraveno podle doporučení ELN 2009 (Baccarani 2009, literární odkaz č. 24)

Odpověď na léčbu CML		Definice	Monitorování
Hematologická	Kompletní (KHR)	Leukocyty < 10 × 10 ⁹ /l, trombocyty < 450 × 10 ⁹ /l, diferenciální rozpočet: nepřítomnost myelocytů, promyelocytů a blastů, bazofily < 5 %, nehmatná slezina	Do potvrzení KHR krevní obraz každých 15 dní, dále každé 3 měsíce
	Kompletní (KCyR)	0 Ph+ metafází	
Cytogenetická	Částečná (PCyR)	1–35 % Ph+ metafází	Cytogenetické vyšetření dřeně (karyotyp) 3., 6. měsíc a dále každých 6 měsíců do potvrzení KCyR a dále 1× ročně, pokud není k dispozici pravidelné molekulární monitorování. Vždy při podezření na selhání léčby
	Malá	36–65 % Ph+ metafází	
	Minimální	66–95 % Ph+ metafází	
	Žádná	> 95 % Ph+ metafází	
Molekulární	Kompletní (KMR)	Nedetekovatelný transkript metodou real-time a/nebo negativní nested PCR ve dvou následujících vzorcích krve přiměřené kvality (citlivost > 10 ⁴)	RT-Q-PCR každé 3 měsíce, do dosažení MMR, dále každých 6 měsíců. Mutační analýza: při suboptimální odpovědi nebo selhání, vždy před změnou ITK
	Velká (MMR)	Poměr BCR-ABL k ABL (nebo jinému referenčnímu genu) ≤ 0,1 % mezinárodní škály	

Tabulka 4. Hodnocení odpovědi na léčbu IM v čase. Upraveno podle doporučení ELN 2009 (Baccarani 2009, literární odkaz č. 24). Tučně vyznačeny změny oproti doporučením z r. 2006

Čas	Optimální odpověď	Suboptimální odpověď	Selhání	Varovné známky
Zahájení léčby IM	–	–	–	Vysoké riziko *PCA/Ph+
3 měs.	KHR a alespoň malá CyR	Žádná CyR	Méně než KHR	–
6 měs.	Alespoň PCyR	Méně než PCyR	Žádná CyR	–
12 měs.	KCyR	PCyR	Méně než PCyR	Méně než MMR
18 měs.	MMR	Méně než MMR	Méně než KCyRR	–
Kdykoliv během léčby	Stabilní nebo zlepšující se MMR	Ztráta MMR ¹ Mutace	Ztráta KHR, ztráta KCyR, ² Mutace, *PCA/Ph+	Vzestup hladiny transkriptu, ***PCA/Ph-
*PCA/Ph+ = přidatné chromozomální abnormality v Ph+ klonu, **PCA/Ph- = přidatné chromozomální abnormality u Ph- klonu, ¹ BCR-ABL1 mutace v kinázové doméně s citlivostí na imatinib, ² BCR-ABL1 mutace v kinázové doméně s nízkým stupněm senzitivity k imatinibu				

Tabulka 5. Hodnocení odpovědi na léčbu ITK 2. generace (dasatinib a nilotinib) v čase. Upraveno podle doporučení ELN 2009 (Baccarani 2009, literární odkaz č. 24)

Čas	Suboptimální odpověď	Selhání	Varovné známky
Zahájení léčby ITK 2. generace	–	–	Hematologická rezistence na IM, *PCA/Ph+, mutace**
3 měs.	Malá CyR	Žádná CyR, nové mutace**	Minimální CyR, nové mutace**
6 měs.	PCyR	Minimální CyR, nové mutace**	Malá CyR
12 měs.	Méně než MMR	Méně než PCyR, nové mutace**	
*PCA/Ph+ = přidatné chromozomální abnormality v Ph+ klonu, **PCA/Ph- = přidatné chromozomální abnormality u Ph- klonu, **BCR-ABL1 mutace v kinázové doméně s nízkou senzitivitou k ITK			

Tabulka 6. Doporučení pro alogenní transplantaci krvetvorných buněk. Upraveno podle doporučení ELN 2009 (Baccarani 2009, literární odkaz č. 24)

Vyhledávání příbuzného dárce	Pacienti
Při diagnóze CML	CML zjištěna v AF a BF, pacienti s varovnými známkami, věk < 20 let
Kdykoliv při selhání IM	U všech pacientů
Vyhledávání nepříbuzného dárce, pokud nebyl nalezen příbuzný dárce	Pacienti
Při diagnóze CML	CML zjištěna v AF a BF
Kdykoliv při selhání IM	Progrese do AF a BF, mutace T315I, hematologická rezistence na IM
Během léčby ITK 2. generace	Suboptimální odpověď na TKI a EBMT prognostické skóre dle Gratwohl 0–2
Provedení alogenní TKB	Pacienti
Časně po diagnóze	CML zjištěna v AF a BF. Před TKB se doporučují ITK
Selhání IM	Progrese do AF a BF, mutace T315I. Před TKB se doporučují ITK 2. generace
Selhání ITK 2. generace	U všech pacientů

Léčba akcelerované a blastické fáze CML

Léčba CML ve fázi akcelerace vyžaduje vyšší dávky ITK a je spojena s vyšším výskytem nežádoucích účinků. Zvýšená hematologická toxicita souvisí mimo jiné s větší expanzí patologického klonu a ubývající rezervou normální krvinek v pokročilejších stadiích CML. IM v dávce 600–800 mg denně se používá k zahájení léčby u nemocných, u nichž se CML zjistila v AF bez předcházející CHF. Nemocní, u nichž došlo k progresi do AF při léčbě IM jsou indikováni k léčbě DASA nebo NILO.

V blastické fázi CML nevede monoterapie ITK k dlouhodobé kontrole nemoci. Pro nemocné s lymfoblastickou transformací se doporučuje kombinace ITK a chemoterapie jako u Ph pozitivní akutní lymfoblastické leukemie, u nemocných s myeloblastickou transformací se používají ITK v kombinaci s postupy běžnými u akutní myeloidní leukemie (25). Pravděpodobnost relapsu u obou typů BZ CML je vysoká. Riziko relapsu může redukovat alogenní TKB provedená po dosažení remise (25). U všech nemocných v AF a BF CML by měla být indikace alogenní TKB vždy pečlivě zvážena a u vhodných kandidátů provedena co nejdříve po dosažení remise. Doporučení pro vyhledávání dárce a načasování alogenní TKB dle ELN 2009 jsou uvedena v tabulce 6.

Závěr

Inhibitory tyrozinkináz způsobily zásadní převrat v léčbě CML, významně prodloužily přežití a zlepšily kvalitu života nemocných. Současná úroveň znalostí o rezistenci na ITK a pokrok v laboratorních metodách umožňují včas odhalit nemocné, kteří nereagují na léčbu první linie, individuálně volit nejvýhodnější alternativní léčbu a snížit riziko progresu do pokročilých stadií choroby. Léčba CML inhibitory tyrozin kináz je velmi nákladná a zdravotní pojišťovny ji v České republice hradí pouze ve vybraných hematologických centrech, která mohou zajistit správné monitorování léčby, transplantační a podpůrnou péči.

Literatura

1. Padmanabhan S, Ravella S, Curiel T, Giles F. Current status of therapy for chronic myeloid leukemia: a review of drug development. *Future Oncol.* 2008; 4(3): 359–377.
2. Indrák K. Komentář ke studii Nilotinib, vysoce selektivní inhibitor BCR-ABL tyrosinkinázy, je účinný u nemocných s Ph+ chronickou myeloidní leukemií v chronické fázi, kteří jsou rezistentní k imatinibu nebo jej nesnášejí. *Farmakoterapie* 2008; 4: 462–463.
3. Cortes JE, Talpaz M, O'Brien S, et al. Staging of chronic myeloid leukemia in imatinib era. *Cancer* 2006; 106: 1306–1315.
4. Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, et al. Prognostic discrimination in „good-risk“ chronic granulocytic leukemia. *Blood* 1984; 63: 789–799.
5. Hasford J, Pfirrmann M, Hehlmann R, et al. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. *Journal of NCI* 1998; 90: 850–858.
6. Cortes J. Natural history and staging of chronic myelogenous leukemia. *Hematol Oncol Clin N Am* 2004; 18: 569–584.
7. Sears DA. History of treatment of chronic myelocytic leukemia. *AM J Med Sci* 1988; 296: 85–86.
8. Gratwohl A, Brand R, Apperley J, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in Europe 2006: transplant activity, long-term data and current results. An analysis by the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Haematologica* 2006; 91: 513–521.
9. O'Brien SG, Guilhot F, Goldman JM, et al. International randomized study of Interferon versus ST1571 (IRIS) 7-year follow-up: Sustained survival, low rate of transformation and increased rate of major molecular response (MMR) in patients with newly diagnose chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with Imatinib (IM). *Blood* 2008; 112: 76.
10. 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: 424–430.
11. De Lavallade H, Apperley JF, Khorashad JS, et al. Imatinib for newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia: incidence of sustained responses in an intention-to-treat analysis. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3308–3309.
12. Apperley JF, Part I. Mechanisms of resistance to imatinib in chronic myeloid leukemia. *Lancet Oncol* 2007; 8: 1018–1029.
13. Šťastný M, Machová Poláková K, Klamová H a kol. Analýza mutací BCR-ABL u CML pacientů rezistentních k imatinibu umožňuje poskytnout „terapii šitou na míru“. *Transfuzie Hematol. dnes* 2010; 16: 47–54.
14. Jabbour E, Hochhaus A, Cortes J, La Rosée P, Kantarjian HM. Choosing the best treatment strategy for chronic myeloid leukemia patients resistant to imatinib: weighing the efficacy and safety of individual drugs with BCR-ABL mutations and patient history. *Leukemia* 2009; 24: 6–12.
15. Mauro MJ, Baccarani M, Cervantes F, et al. Dasatinib 2-year efficacy in patients with chronic myelogenous leukemia (CML-CP) with resistance or intolerance to imatinib (START-C). *J Clin Oncol* 2008; 26: 7009.

16. Kantarjian H, Pasquini R, Lévy V, Jootar S, Holowiecki J, Hammerschlag N. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia resistant to imatinib at a standard dose of 400 to 600 milligrams daily. *Cancer* 2009; 115: 4136–4147.
17. Shah NP, Kantarjian HM, Kim DW, et al. Intermittent target inhibition with dasatinib 100 mg once daily preserves efficacy and improves tolerability in imatinib-resistant and intolerant chronic-phase chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3204–3212.
18. 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: 232–240.
19. Kantarjian HM, Giles F, Bhalla KN, et al. Nilotinib in chronic myeloid leukemia patients in chronic phase (CML-CP) with imatinib resistance or intolerance: 2-year follow-up results of a phase 2 study. *Blood* 2008; 112: 1112.
20. Swords R, Mahalingam RD, Padmanabhan S, Carew J, Giles F. Nilotinib: optimal therapy for patients with chronic myeloid leukemia and resistance or intolerance to imatinib. *Drug Design, Development and Therapy* 2009; 3: 89–101.
21. Mauro MJ. Tailoring tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukemia. *Cancer Control* 2009; 16: 108–121.
22. Gratwohl A, Hermans J, Goldman JM. Risk assesment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation. Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet* 1998; 352: 1087–1092.
23. Baccarani M, Saglio G, Goldman J, et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2006; 108: 1809–1820.
24. 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.
25. Goldman JM. Initial treatment for patients with CML. *Hematology* 2009; American Society of Hematology education Program Book: 453–460.

MUDr. Jaroslava Voglová

II. interní klinika –
oddělení klinické hematologie
LF UK a FN Hradec Králové
Sokolská 583, 500 05 Hradec Králové
voglova@fnhk.cz

