

# Imunologický profil pacientov s chronickou myelózou liečených inhibítormi tyrozínových kináz – literárny prehľad

Peter Rohoň<sup>1,2</sup>, Kimmo Porkka<sup>2</sup>, Satu Mustjoki<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hemato-onkologická klinika FN a LF UP v Olomouci

<sup>2</sup>Hematology Research Unit, Biomedicum Helsinki, Fínsko

Chronická myelocytová leukémia (CML) je klonovou poruchou hemopoetickej kmeňovej bunky s jej diferenciáciou prevažne do myelo- idného radu. Inhibítory tyrozínových kináz (TKI) (imatinib, dasatinib, nilotinib) sú v súčasnosti štandardom liečby CML. Okrem inhibície BCR/ABL onkoproteínu zasahujú i tzv. off-target kinázy (napr. c-KIT, SRC, TEC). Mnohé z nich zohrávajú dôležitú úlohu v imunitnej odpovedi. In vitro štúdie poukazujú na imunosupresívny účinok TKI, veľmi obmedzené sú však údaje z in vivo analýz. Súhrnom je možné konštatovať, že pri liečbe dasatinibom dochádza u časti pacientov k výraznej aktivácii imunitnej odpovede, ktorá vyžaduje intenzívne sledovanie pacientov.

**Kľúčové slová:** chronická myelocytová leukémia, inhibítory tyrozínových kináz, imunomodulácia.

## ***Immune profile of chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors – literary review***

Chronic myeloid leukemia (CML) is a clonal myeloproliferative disorder of hematopoietic stem cell with myeloid differentiation predominantly. Tyrosine kinase inhibitors (TKI) (imatinib, dasatinib, nilotinib) are the current standard treatment in CML. In addition to the BCR-ABL onco-protein, they also inhibit off-target kinases (e.g. c-KIT, SRC, TEC). Some of these kinases have physiological functions in immune responses. In vitro studies have implied immunosuppressive effects of TKI, but comprehensive data from in vivo analyses has been missing. In summary, in a distinct subgroup of dasatinib-treated patients, immune reactivity is significantly enhanced warranting careful follow-up.

**Key words:** chronic myeloid leukemia, tyrosine kinase inhibitors, immunomodulation.

Oncology 2010; 4(4): 247–250

## Zoznam skratiek

ATKB – alogénna transplantácia krvotvorných buniek	dencia osciluje medzi 0,6 až 2 novými prípadmi na 100 000 obyvateľov a rok. Medián veku v čase diagnózy je 55 rokov, mierna predominancia patrí mužom (1). Ochorenie je charakterizované vo väčšine prípadov translokáciou t (9; 22) (chromozóm Philadelphia), ktorá vedie k vytvoreniu BCR-ABL fúzeneho génu. Ten kóduje BCR-ABL tyrozínovú kinázu s onkogénou aktivitou (2).
CCyR – kompletnej cytogenetická odpoveď (complete cytogenetic response)	Súčasným zlatým štandardom v liečbe CML je imatinib mesylát (Glivec, Novartis). Je selektívny inhibítorm BCR-ABL tyrozínovej kinázy. V 70–90% prípadov navodzuje kompletnú cytogenetickú odpoveď (CCyR) v chronickej fáze CML (3). Vznik rezistencie k tejto molekule je aktuálne považovaný za najväčší terapeutický problém. V priebehu 5 rokov ohrozuje 20–30% pacientov. Dasatinib (Sprycel, Bristol-Myers Squibb) a nilotinib (Tasigna, Novartis) sú TKI 2. generácie, ktoré sa využívajú pri vzniku rezistencie alebo intolerance k imatinibu (4, 5). Liečba pomocou TKI je zatiaľ považovaná za celoživotnú, pretože po jej ukončení boli pozorované časté molekulové relapsy. Časť pacientov, ktorí dosiahnu molekulovú odpoveď, udrží po vysadení imatinibu remisiu choroby (6, 7). Mechanizmus spomínaného fenoménu je zatiaľ neznámy, jednou z možností je spojenie s anti-CML imunitou,
CD – cluster of differentiation	ktorá je indukovaná predchádzajúcou liečbou interferónom-a (IFN-a). Ukazuje sa tiež, že podávanie IFN-a reštauruje imunitnú odpoveď BCR-ABL špecifických T-lymfocytov a ich schopnosť produkovať Th1 modulačné cytokíny, ktoré nadviajú cytotoxickú aktivitu v mikroprostredí (8).
CML – chronická myelocytová leukémia	Množstvo súčasných in vitro štúdií potvrdzuje inhibičný účinok TKI na imunitnú odpoveď (9, 10). Imatinib a dasatinib reverzibilne inhibujú proliferáciu T-lymfocytov, účinky dasatinibu sú však výraznejšie. Tento jav pravdepodobne súvisí s inhibíciou SRC kináz, ktoré zohrávajú významnú úlohu v aktivácii a proliferácii T- a B-lymfocytov (11). V kontraste s in vitro štúdiami bolo potvrdené, že dasatinib indukuje u časti pacientov expanziu T- a NK-buniek; to je spojené s výbornou liečebnou odpoveďou a nežiaducimi účinkami, ktoré majú charakter autoimunitných procesov (12). V niekoľkých kazuistikách pacientov liečených dasatinibom bola popísaná aktivácia oportúnnych infekcií (EBV, Pneumocystis jirovecii) (13).
CMR – kompletnej molekulová odpoveď (complete molecular response)	
dg. – diagnóza	
IFN-a – interferón alfa	
LGL – veľký granulárny lymfocyt	
MMR – veľká molekulová odpoveď (major molecular response)	
NK – natural killer cells	
Ph – chromozóm Philadelphia	
PK – periférna krv	
Tc – cytotoxické T-lymfocyty	
TCR – T-bunkový receptor	
Th – pomocné T-lymfocyty	
TKI – inhibítory tyrozínovej kinázy	
Tregs – T-regulačné lymfocyty	

## Úvod

CML je najčastejšie sa vyskytujúcou chronickou myeloproliferáciou. Zahŕňa približne 15% všetkých leukémií u dospelých, jej celková inci-

cia osciluje medzi 0,6 až 2 novými prípadmi na 100 000 obyvateľov a rok. Medián veku v čase diagnózy je 55 rokov, mierna predominancia patrí mužom (1). Ochorenie je charakterizované vo väčšine prípadov translokáciou t (9; 22) (chromozóm Philadelphia), ktorá vedie k vytvoreniu BCR-ABL fúzeneho génu. Ten kóduje BCR-ABL tyrozínovú kinázu s onkogénou aktivitou (2). Súčasným zlatým štandardom v liečbe CML je imatinib mesylát (Glivec, Novartis). Je selektívny inhibítorm BCR-ABL tyrozínovej kinázy. V 70–90% prípadov navodzuje kompletnú cytogenetickú odpoveď (CCyR) v chronickej fáze CML (3). Vznik rezistencie k tejto molekule je aktuálne považovaný za najväčší terapeutický problém. V priebehu 5 rokov ohrozuje 20–30% pacientov. Dasatinib (Sprycel, Bristol-Myers Squibb) a nilotinib (Tasigna, Novartis) sú TKI 2. generácie, ktoré sa využívajú pri vzniku rezistencie alebo intolerance k imatinibu (4, 5). Liečba pomocou TKI je zatiaľ považovaná za celoživotnú, pretože po jej ukončení boli pozorované časté molekulové relapsy. Časť pacientov, ktorí dosiahnu molekulovú odpoveď, udrží po vysadení imatinibu remisiu choroby (6, 7). Mechanizmus spomínaného fenoménu je zatiaľ neznámy, jednou z možností je spojenie s anti-CML imunitou,

ktorá je indukovaná predchádzajúcou liečbou interferónom-a (IFN-a). Ukazuje sa tiež, že podávanie IFN-a reštauruje imunitnú odpoveď BCR-ABL špecifických T-lymfocytov a ich schopnosť produkovať Th1 modulačné cytokíny, ktoré nadviajú cytotoxickú aktivitu v mikroprostredí (8).

Množstvo súčasných in vitro štúdií potvrdzuje inhibičný účinok TKI na imunitnú odpoveď (9, 10). Imatinib a dasatinib reverzibilne inhibujú proliferáciu T-lymfocytov, účinky dasatinibu sú však výraznejšie. Tento jav pravdepodobne súvisí s inhibíciou SRC kináz, ktoré zohrávajú významnú úlohu v aktivácii a proliferácii T- a B-lymfocytov (11). V kontraste s in vitro štúdiami bolo potvrdené, že dasatinib indukuje u časti pacientov expanziu T- a NK-buniek; to je spojené s výbornou liečebnou odpoveďou a nežiaducimi účinkami, ktoré majú charakter autoimunitných procesov (12). V niekoľkých kazuistikách pacientov liečených dasatinibom bola popísaná aktivácia oportúnnych infekcií (EBV, Pneumocystis jirovecii) (13).

## Prehľad

V poslednej dobe sa množia dôkazy o in vitro účinkoch TKI na imunitné efektorové bunky, avšak in vivo štúdie odvodene z reálnej liečby pacientov

sú zatiaľ rozporuplné. Zatiaľ sa u väčšiny pacientov liečených TKI nepotvrdili výrazné zmeny v zastúpení jednotlivých buniek imunitného systému. V súlade zo spomenutými zisteniami neboli pozorovaný ani zvýšený výskyt oportúnnych infekcií, čo je i záverom klinických štúdií fázy II a III s TKI 1. a 2. generácie (14). Ukazuje sa, že v priebehu liečby imatinibom bola distribúcia vybraných lymfocytových subpopulácií podobná ako u zdravých kontrol. Významná časť pacientov liečených dasatinibom vykazovala príznaky aktivácie imunitného systému (15).

CML je považovaná za ochorenie, ktoré je modelovým príkladom nádoru vhodného pre potenciálne zásahy do imunitného systému. Sľubné údaje z klinických štúdií s BCR-ABL peptidovými vakcínami potvrdzujú klinický význam z aktivácie anti-CML imunitnej odpovede (16). Pred hodnotením vlastného vplyvu TKI je dôležité zohľadniť stav imunitného systému v čase vzniku a rozvoja CML. Zmeny časti imunologických parametrov, ktoré boli pozorované u pacientov pri diagnóze, môžu odrážať zostatkovú reaktivitu hostiteľa proti leukemickým antigénom. Systémová aktivácia T-bunkového kompartmentu bola popísaná u pacientov s neliečenými hematologickými malignitami; spomínané aktivované cytotoxické bunky vykazovali cytolyticú aktivitu *ex vivo*. I v prípade CML bola potvrdená prítomnosť antileukemickej reaktívnych CD8+ T-lymfocytov (17). Na druhej strane prirodzený vývoj ochorenia je dôkazom toho, že existujú niektoré neznáme mechanizmy v imunitnom systéme, ktoré umožňia vznik tolerancie k leukemickej bunke.

T-regulačné lymfocyty (Tregs) zohrávajú klúčovú úlohu v imunitnej homeostáze – regulujú imunitnú odpoveď potlačením aktivity efektorových buniek. U časti pacientov so solídnymi nádormi bolo v čase diagnózy pozorované zvýšené zastúpenie regulačných T-lymfocytov, čo bolo spojené s horšou prognózou pri zjavnom potlačení protinádorovej reaktivity. Ani v našich pozorovaniach sme neprekázali zvýšenie podielu Tregs v čase diagnózy, zrejmé to odráža ich odlišnú funkciu v prípade hematologických malignít. Pri ďalšom sledovaní pacientov bol pozorovaný štatisticky signifikantný nárast počtu Tregs u pacientov liečených imatinibom (18). V starších prácach bolo potvrdené, že u tých, ktorí dosiahli cytogenetickú a molekulovú odpoveď pri liečbe imatinibom, dochádzalo k akumulácii lymfocytov v kostnej dreni; súbežné zvýšenie podielu Tregs môže odrážať kompenzačný mechanizmus obnovy kontrolných mechanizmov imunitnej homeostázy (19). Podobné

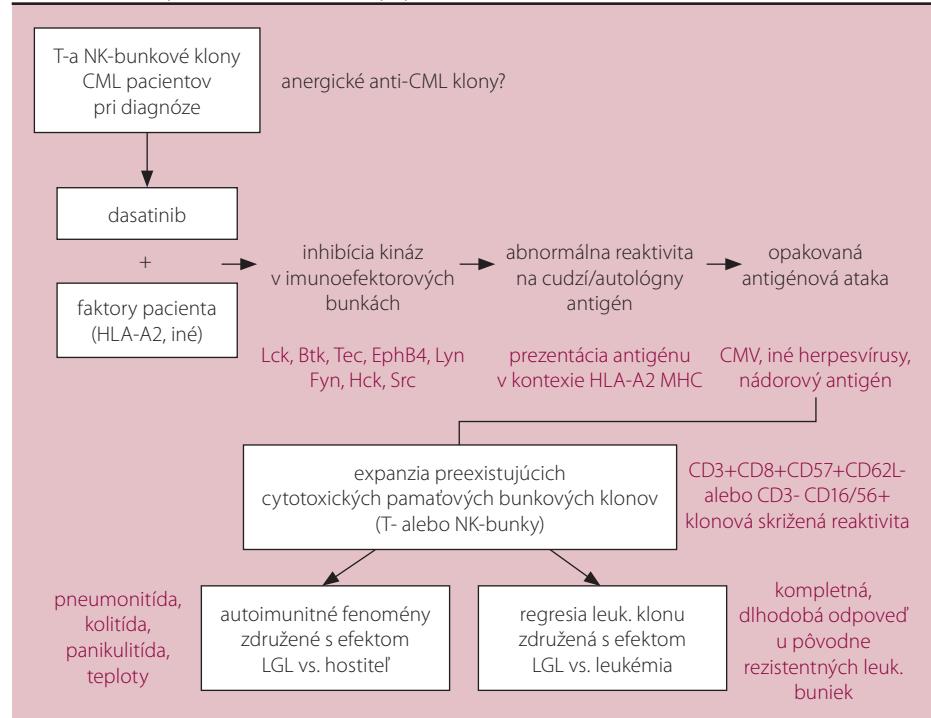
pozorovania boli popísané u niektorých lymfómov – zvýšené množstvo Tregs v nádorovom tkanive bolo spojené s lepšou prognózou (20).

V posledných rokoch preniklo do klinickej praxe niekoľko nových molekúl, predovšetkým TKI 2. generácie. Dasatinib zahŕňa inhibíciu podstatne širšieho spektra tyrozínových kináz: je silným inhibítorm SRC kináz a pôvodne bol vyvinutý ako imunosupresívna molekula. SRC kinázy zohrávajú dôležitú úlohu v normálnom priebehu imunitnej odpovede. Napríklad LCK kináza má klúčové postavenie v aktivácii T-lymfocytov a LYN v aktivácii B-lymfocytov. Imatinib i dasatinib inhibujú aktiváciu a proliferáciu T-lymfocytov *in vitro*, ale ich pôsobenie na B-lymfocyty nie je doposiaľ preskúmané (9, 10). Steegmann a spoluautorovia dokumentovali, že pri podávaní imatinibu sa vyskytla u časti pacientov hypogamaglobulinémia (21). V našich pozorovaniach sa v skupine pacientov liečených imatinibom vyskytovali normálne hladiny B-lymfocytov, pri liečbe dasatinibom sa podiel B-lymfocytov signifikantne znížil (18). To by mohol byť klinicky významný podklad i pre ďalšie štúdie hodnotiace B-lymfocytovú imunitnú odpoveď (napr. po podaní bakteriálnych vakcín).

Imunologický profil pri liečbe imatinibom a dasatinibom vyskával mnohé rozdielne črty. V imatinibom ramene bola distribúcia jednotlivých lymfocytových podtried, proliferáčny a aktačný status takmer analogický ako u zdravých jedincov. Výraznejšie rozdiely boli iba v nižšom zastúpení T-lymfocytov s prestavbou TCR-γδ

a vyššom podiele CD4+ T-lymfocytov (CD45RO+). Pri retrospektívnej analýze dochádzalo pri liečbe imatinibom k normalizácii vstupných hodnôt (nižší podiel B-lymfocytov a zvýšený počet NKT-bunk) už po 3 mesiacoch liečby – väčšinou po dosiahnutí kompletnej hematologickej odpovede. Podanie dasatinibu bolo u časti pacientov spojené s významou alteráciou imunitného profilu (22). To je i v súlade s publikovanými výsledkami, ktoré poukazovali na vznik chronickej klonovej lymfocytózy v PK obsahujúcej CD8+ T-lymfocyty a NK-bunku (12). V pozorovanej skupine pacientov boli všetci v chronickej fáze ochorenia a nepodstúpili alogénnu transplantáciu kmeňových buniek krvotvorby (ATKB). Je preto pozoruhodné, že u osôb s relativne intaktným imunitným systémom viedla liečba dasatinibom k posunu v imunitnom profile a systémovej aktivácii lymfocytového kompartmentu. Asi polovica z liečených osôb vykazovala „aktivovaný“ imunofenotyp, ktorý bol charakterizovaný zvýšením podielu CD8+ T-lymfocytov, NK a NKT-bunk, zvýšenou expresiou znaku CD57, HLA-DR antigénu, CD45RO spolu s nižšou úrovňou expresie CD62L. Tento fenotyp sa podobá profilu po chronickej expozičii antigénu (napr. pri latentnej CMV infekcii) – zrelé pamäťové cytotoxicke T-lymfocyty. Veľmi nízka hladina Tregs v tejto skupine osôb mohla prispieť k posilneniu hyperreaktívnej odpovede na opakujúci sa antigénový podnet (expanzia efektorových pamäťových CD8+ T-lymfocytov a NK-bunk). Hypotetický model účinku dasatinibu znázorňuje schéma 1.

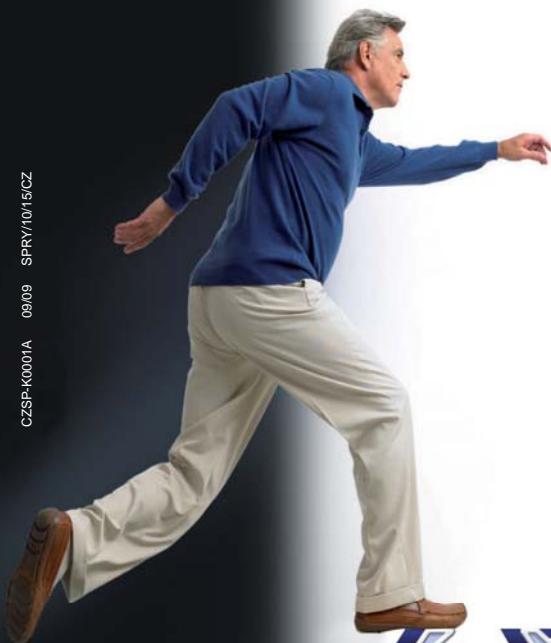
**Schéma 1.** Účinky dasatinibu na imunitný systém – model



Když jsou pacienti  
v chronické fázi CML  
**REZISTENTNÍ** či  
**INTOLERANTNÍ**  
k imatinibu...

UDĚLEJTE DALŠÍ  
KROK S PŘÍPRAVKEM  
**SPRYCEL™ 100 mg**  
**JEDNOU DENNĚ**

CZSP-K0001A 09/09 SPRY/1015/CZ



**ÚČINNÝ  
TRVALÝ  
SNADNÉ  
DÁVKOVÁNÍ**

SPRYCEL™ je indikován k léčbě dospělých s chronickou, akcelerovanou nebo myeloidní či lymfoidní blastickou fází chronické myeloidní leukémie (CML) s rezistencí nebo intolerancí k předchozí léčbě včetně léčby imatinibem.<sup>(3)</sup>

SPRYCEL™ je také indikován k léčbě dospělých s Philadelphia chromozom pozitivní (Ph+) akutní lymfoblastickou leukémií (ALL) s rezistencí nebo intolerancí k předchozí léčbě.<sup>(3)</sup>

<sup>(1)</sup> Kantarjian H. a kol. Cancer 2009; 115 (8): 4136-4147

<sup>(2)</sup> Shah P. N. a kol. Haematologica 2010; 95 (2): 232-240

<sup>(3)</sup> Sprycel™ Souhrn údajů o přípravku

**SPRYCEL™**  
dasatinib

ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

**NÁZEV PŘÍPRAVKU:** SPRYCEL 20 mg potahované tablety, SPRYCEL 50 mg potahované tablety, SPRYCEL 70 mg potahované tablety. **SLOŽENÍ:** Jedna potahovaná tableta obsahuje dasatinibum 20 mg, 50 mg a 70 mg. **FARMAKOTERAPEUTICKÁ SKUPINA:** Inhibitor proteinkinázy. **ATC KÓD:** L01XE06. **INDIKACE:** SPRYCEL je indikován k léčbě dospělých s chronickou, akcelerovanou nebo blastickou fází chronické myeloidní leukémie (CML) s rezistencí či intolerancí na předchozí léčbu včetně imatinibu mesylátu. SPRYCEL je také indikován k léčbě dospělých s Philadelphia chromozom pozitivní (Ph+) akutní lymfoblastickou leukémií (ALL) a s lymfoidní blastickou fází CML s rezistencí či intolerancí k předchozí léčbě. **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁVÁNÍ:** Léčbu by měl zahájit lékař se zkušenostmi v diagnostice a léčbě pacientů s leukémií. Doporučená zahajovací dávka pro léčbu chronické fáze CML je 100 mg dasatinibu jednou denně. Doporučená zahajovací dávka pro léčbu akcelerované, myeloidní nebo lymfoidní blastické fáze (pokročilé stadium) CML nebo Ph+ ALL je 140 mg jednou denně\*, podávaná perorálně. Tablety se nesmí dřít nebo krájet, musí se polytkat celé. Sprycel může být podáván s jídlem nebo bez jídla a má se užívat pravidelně buď ráno nebo večer. Pro podrobnější informace viz Souhrn údajů o přípravku. **KONTRAINDIKACE:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku tohoto přípravku. **ZVLÁŠTNÍ UPOMORNĚNÍ:** Dasatinib je substrát a inhibitor enzymu CYP3A4. Proto existuje možnost interakce s jinými současně podávanými léčivými přípravky, které se metabolizují primárně enzymem CYP3A4 nebo jeho účinek modulují. Souběžné užívání dasatinibu a antagonisty H<sub>2</sub> (např. famotidin), inhibitoru protonové pumpy (např. omeprazol) nebo hydroxidu hlinitého/hydroxidu hořečnatého může snížit expozici dasatinibu. Pacienti s mírnou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater mohou dostávat doporučenou zahajovací dávku. Opatrnost je nutná, pokud pacienti musí užívat léčivé přípravky inhibující funkci krevních destiček nebo antikoagulancia. Podávání dasatinibu je spojeno s retencí tekutin. Pro podrobnější informace viz Souhrn údajů o přípravku. **INTERAKCE S JINÝMI LÉČIVÝMI PŘÍPRAVKY A JINÉ FORMY INTERAKCE:** Souběžné užívání dasatinibu a léčivých přípravků, které jsou silnými inhibitory enzymu CYP3A4 (např. ketokonazol, itraconazol, erytromycin, klaritromycin, ritonavir, telitromycin), může zvýšit koncentraci dasatinibu. Proto se u pacientů léčených přípravkem SPRYCEL nedoporučuje systémové podávání silných inhibitorů CYP3A4. Léčivé přípravky, které indukují aktivitu enzymu CYP3A4 (např. rifampicin, dexametazon, febytoin, karbamazepin, fenobarbital nebo Hypericum perforatum neboť třezalka tečkaná), mohou zvyšovat metabolismus a snižovat koncentraci dasatinibu v plazmě. U pacientů léčených přípravkem SPRYCEL je třeba zvážit použití antacid místo blokátorů H<sub>2</sub> nebo inhibitorů protonové pumpy. Antacida mohou být podávána do 2 hodin před nebo 2 hodiny po podání přípravky SPRYCEL. Viz Souhrn údajů o přípravku. **TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ:** SPRYCEL by neměl být během těhotenství podáván, pokud to není nezbytně nutné. V průběhu léčby přípravkem SPRYCEL by se mělo kojení ukončit. Viz Souhrn údajů o přípravku. **NEZÁDOUCÍ ÚČINKY:** U většiny pacientů léčených přípravkem SPRYCEL se po určité době objevily nezádoucí účinky. Většina z nich byla mírného až středního stupně. Většina pacientů v chronické fázi CML intolerantních na imatinib tolerovala léčbu dasatinibem. V klinických studiích bylo doporučeno, aby léčba imatinibem byla ukončena alespoň 7 dnů před zahájením léčby přípravkem SPRYCEL. Nejčastějšími hlášenými nezádoucími účinky byly retence tekutin (včetně pleurálního výpotku), průjem, kožní výrůžka, bolesti hlavy, krvácení, únava, nauzea, dušnost, bolest svalů a kostí, infekce, zvrazení, kašel, bolesti brucha a pyrexie. U 5% pacientů byla hlášena febrilní neutropénie související s podáváním léčiva. Různé nezádoucí účinky, jako je pleurální výpotek, ascites, plícní edém a perikardiální výpotek se superficialním edémem nebo bez něj, lze souhrnně popsat jako „retence tekutin“. Použití dasatinibu je spojeno s případy retence tekutin stupně 3 nebo 4 u 10 % pacientů. Pro další informace viz Souhrn údajů o přípravku. **UCHOVÁVÁNÍ:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

**DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI:** BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEEG, Uxbridge, Velká Británie. **REGISTRAČNÍ ČÍSLO:** SPRYCEL 20 mg: EU/1/06/363/001, SPRYCEL 50 mg: EU/1/06/363/002, SPRYCEL 70 mg: EU/1/06/363/003. **DATUM REGISTRACE:** 20. listopad 2006. **DATUM POSLEDNÍ REVIZE TEXTU:** květen 2010.

Vídejte přípravku SPRYCEL je vázána na lékařský předpis. Lék je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojistění.

Dříve než předepisete tento lék, přečtěte si prosím úplné znění Souhrnu údajů o přípravku.

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu> nebo jsou dostupné na adrese Bristol-Myers Squibb spol. s r.o., Olivova 4/2096, 110 00 Praha 1, tel.: +420 221 016 111.

**POUZE PRO ODBOROU VEŘEJNOSTI.**

\* Všimněte si prosím změn v Souhrnu údajů o přípravku

S určitou opatrnosťou môžeme tvrdiť, že u pacientov s imunoaktivovaným profilom dochádza k indukcii populácie lymfocytov s antileukemickej aktivitou. K tomuto tvrdneniu prispela i prítomnosť zvýšeného počtu TCR-γδ T-lymfocytov; recentné práce totiž naznačujú, že spomínaná bunková populácia má zásadné postavenie pri rozvoji hematologických malignít (23). Pochopiteľne, potvrdenie týchto hypotéz vyžaduje realizáciu podstatne väčšieho počtu analýz.

## Závery

Inhibítory tyrozínových kináz blokujú onkoproteín BCR-ABL, nadôvažok tiež modulujujú aj iné kinázy (napr. c-KIT, TEC, SRC). Mnohé z nich majú významné fyziologické funkcie v imunitnom systéme (off-target účinky). Ukazuje sa, že najmä pacienti liečením dasatinibom majú alterované niektoré komponenty imunitného systému, ktoré sa podobajú obrazu chronickej antigénovej stimulácie. Naše výsledky zdôrazňujú dôležitosť starostlivého a dlhodobého sledovania týchto účinkov, ktoré sa môžu vyskytovať len v malej skupine pacientov a môžu mať v budúcnosti i terapeuticky užitočné aplikácie.

Práca je podporená: MSM 6198959205

MŠMT ČR a LF\_2010\_004.

## Literatúra

1. Rohrbacher M, Hasford J. Epidemiology of chronic myeloid leukaemia. Best Practice & Research Clinical Haematology 2009; 22: 295–302.
2. Deininger MW, Goldman JM, Melo JV. The molecular biology of chronic myeloid leukemia. Blood 2000; 96: 3343–3356.
3. Indrák K, Faber E, Jarošová M. Léčba chronické myeloidní leukemie (CML) v ére imatinibu. Vnitř. Lék. 2009; 55: 65–73.
4. 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 imatinib-intolerant chronic-phase chronic myeloid leukemia. J Clin Oncol 2008; 26: 3204–3212.
5. Weisberg E, Manley PW, Breitenstein W, et al. Characterization of AMN 107, a selective inhibitor of native and mutant BCR-ABL. Cancer Cell 2005; 7: 129–132.
6. Rousselot P, Huguet F, Rea D, et al. Imatinib mesylate discontinuation in patients with chronic myelogenous leukemia in complete molecular remission for more than 2 years. Blood 2007; 109: 58–60.
7. Mustjoki S, Rohon P, Rapakko K, et al. Low or undetectable numbers of Philadelphia chromosome-positive leukemic stem cells (Ph (+) CD34+ CD38neg) in chronic myeloid leukemia patients in complete cytogenetic remission after tyrosine kinase inhibitor therapy. Leukemia 2010; 24: 219–222.
8. Reuben JM, Lee BN, Johnson H, et al. Restoration of Th1 cytokine synthesis by T cells of patients with chronic myelogenous leukemia in cytogenetic and hematologic remission with interferon-alpha. Clin Cancer Res 2000; 6: 1671–1677.
9. Weichsel R, Dix C, Wooldridge L, et al. Profound inhibition of antigen-specific T-cell effector functions by dasatinib. Clin Cancer Res 2008; 14: 2484–2491.
10. Dietz AB, Souan L, Knutson GJ, et al. Imatinib mesylate inhibits T-cell proliferation in vitro and delayed-type hypersensitivity in vivo. Blood 2004; 104: 1094–1099.
11. Blake S, Bruce Lyons A, Fraser CK, et al. Dasatinib suppresses in vitro natural killer cell cytotoxicity. Blood 2008; 111: 4415–4416.
12. Mustjoki S, Ekblom M, Arstila TP, et al. Clonal expansion of T/NK-cells during tyrosine kinase inhibitor dasatinib therapy. Leukemia 2009; 23: 1398–1405.
13. Sillaber C, Herrmann H, Bennett K, et al. Immunosuppression and atypical infections in CML patients treated with dasatinib at 140 mg daily. European journal of clinical investigation 2009; 39: 1098–1109.
14. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2006; 23: 2408–2417.
15. Kreutzman A, Juvonen V, Karisto V, et al. Mono/oligoclonal T- and NK-cells are common in chronic myeloid leukemia patients at diagnosis and expand during dasatinib therapy. Blood 2010; DOI 10.1182/blood-2009-12-256800.
16. Bocchia M, Gentili S, Abruzzese E, et al. Effect of a p210 multipeptide vaccine associated with imatinib or interferon in patients with chronic myeloid leukaemia and persistent residual disease: a multicentre observational trial. The Lancet 2005; 365: 631–632.
17. Rezvani K, Grube M, Brenchley J, et al. Functional leukemia-associated antigen-specific memory CD8+ T cells exist in healthy individuals and in patients with chronic myelogenous leukemia before and after stem cell transplantation. Blood 2003; 102: 2892–2900.
18. Rohon P, Mustjoki S, Porkka K. Differential Effects of Imatinib and Dasatinib On Immune Effector Cells in Patients with Chronic Myeloid Leukemia (CML). ASH 2009, abstract 3285.
19. Mustjoki S, Lundan T, Knuutila S, et al. Appearance of bone marrow lymphocytosis predicts an optimal response to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia. Leukemia 2007; 11: 2363–2368.
20. Ke X, Wang J, Li L, et al. Roles of CD4+CD25 (high) FOXP3+ Tregs in lymphomas and tumors are complex. Front Biosci 2008; 13: 3986–4001.
21. Steegmann JL, Moreno G, Alaez C, et al. Chronic myeloid leukemia patients resistant to or intolerant of interferon alpha and subsequently treated with imatinib show reduced immunoglobulin levels and hypogammaglobulinemia. Haematologica 2003; 7: 762–768.
22. Rohon P, Porkka K, Mustjoki S. Effect of tyrosine kinase inhibitors on regulatory T-cells (Tregs) in patients with chronic myeloid leukemia (CML). Haematologica 2008; 93(s1): 44.
23. Usuki K, Yokoyama K, Nagamura-Inoue T, et al. CD8+ memory T cells predominate over naïve T cells in therapy-free CML patients with sustained major molecular response. Leuk Res 2009; 9: 164–165.

## MUDr. Peter Rohoň

Hemato-onkologická klinika FN a LF UP  
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc  
peter.rohon@centrum.cz