

can be used effectively. Intolerance and toxicity of TKI's are the main barriers of effective CML treatment. TKI selection for each patient should be individual. Patient's cooperation with medical team is crucial and inevitable in long time treatment process. The chance for TFR has become feasible for approximately 40–60 % CML patients in deep and durable molecular remission and represents a further important milestone in the management of CML patients.

Key words: bosutinib, dasatinib, hematopoietic stem cell transplantation, chronic myeloid leukemia, imatinib, nilotinib, ponatinib, remission, tyrosine kinase inhibitors.

Úvod

Chronická myelocytová leukémia (CML) je klonálne myeloproliferatívne ochorenie. Začína v nezrelých myeloidných bunkách kostnej drene vznikom BCR-ABL1 onkogénu, ktorý produkuje tyrozínkinázové enzýmy, ktoré umožňujú proliferáciu nádorových buniek (1). Prebieha v 3 fázach: chronickej, akcelerovanej a blastovej. Väčšina pacientov je diagnostikovaná v chronickej fáze a vďaka cieľenej modernej liečbe len zriedka progredujú do pokročilých fáz. Medzi najčastejšie klinické prejavy CML patrí splenomegália, zvýšená únava, schudnutie či strata fyzickej kondície. CML sa diagnostikuje na základe charakteristického nálezu v krvnom obraze (leukocytóza s typickým posunom doľava, s bazofíliou) a v aspiráte kostnej drene je zvýšené zastúpenie granulopoézy, prítomné zvyčajne býva aj zmoženie megakaryocytov a potvrdzuje sa cytogenetickým a/alebo molekulovo genetickým vyšetrením vzorky kostnej drene či periférnej krvi, ktoré odhalí patologický Ph1 chromozóm a/alebo patologický fúzný gén BCR-ABL1.

Incidenca CML je 10–15 prípadov/10⁶/rok bez väčších geografických alebo etnických rozdielov (2). Vekový medián v čase diagnózy je v Európe 60–65 rokov. Prevalencia CML má stúpajúci trend vďaka predĺženému prežívaniu, ktoré sa dosiahlo cieľovou terapiou TKI (3).

Pred érou TKI bol vyšší vek pacienta považovaný za nepriaznivý prognostický faktor a bol súčasťou skórovacích systémov pre CML – skóre podľa Sokala a Euro skóre (4). V liečbe sa používali alkylačné látky, interferón α a u mladších pacientov s dostupným HLA zhodným darcom transplantácia krvotvorných buniek (TKB). Interferón sa v súčasnosti v liečbe CML uplatňuje najmä u mladých žien plánujúcich graviditu a u pacientov netolerujúcich žiaden z TKI. Alogénna TKB je rezervovaná ako liečebná možnosť pre mladších pacientov s vysokým rizikom transformácie do akcelerovanej alebo blastovej fázy, ktorí sú rezistentní na TKI a ktorí majú k dispozícii vhodného darcu krvotvorných buniek. V ére TKI vyšší vek pacienta už nie je nepriaznivým prognostickým faktorom (5). Prežívanie pacientov diagnostikovaných v chronickej fáze CML a dobre odpovedajúcich na TKI dosahuje po 5 rokoch 90 %, po 10 rokoch 83–84 %, čo dokumentuje okrem veľkých medzinárodných klinických štúdií (IRIS, DASISION, German IV study, ENES-Tnd) aj práca autorov z ÚHKT (Obr. 1) (6–10). V súbore 260 pacientov liečených TKI v ÚHKT v rokoch 2005–2016 bola pravdepodobnosť 10-ročného prežívania 83 %. S cieľom zlepšiť okrem vynikajúceho celkového prežívania aj kvalitu života pacientov s CML prebiehajú v súčasnosti klinické štúdie, ktoré sa zaoberajú možným prerušením liečby TKI v štádiu hlbokej a trvácnej molekulovej remisie po niekoľkoročnom trvaní terapie – tzv. remisia bez liečby (treatment free remission – TFR) (11–13).

Pacienti liečení TKI sú pravidelne monitorovaní v centrách pre liečbu CML – v určitých pravidelných intervaloch sa kontroluje liečebná

odpoveď na TKI. V bežnej klinickej praxi používame na monitorovanie liečebnej odpovede kritéria podľa odporúčaní ELN z roku 2013 (Tab. 1) (14). V úvode liečby sa odporúča kontrolovať krvný obraz každých 14 dní, po 3 mesiacoch liečby v prípade dosiahnutia hematologickej remisie a v prípade, že pacient nemá vážnejšie prejavy hematologickej toxicity liečby kontrolujeme krvný obraz v 3-mesačných intervaloch. Monitorovanie liečebnej odpovede na TKI sa opiera okrem vyšetrenia krvného obrazu aj o vyšetrenie molekulovej genetiky zo vzorky periférnej krvi pacienta, kde sa v štandardizovaných laboratóriách genetiky pomocou tzv. kvantitatívnej RT-PCR stanovuje hodnota BCR-ABL1 transkriptov každé 3 mesiace. Za optimálnu liečebnú odpoveď považujeme dosiahnutie kompletnej hematologickej remisie po 3 mesiacoch liečby, po 6 mesiacoch liečby by mal pacient dosiahnuť kompletnú cytogenetickú remisiu (tzn. neprítomnosť Ph1 chromozómu v kostnej dreni pri cytogenetickom alebo FISH vyšetrení) a v 12. mesiaci liečby tzv. veľkú molekulovú remisiu (BCR-ABL1 \leq 0,1 % IS vyšetrením kvantitatívnej RT-PCR zo vzorky periférnej krvi, IS – international scale). V prípade splnenia cieľa terapie v dôležitých časových míľnikoch podľa ELN odporúčaní (3., 6. a 12. mesiac a potom každé 3 mesiace) pacient v liečbe pokračuje ďalej a má perspektívu dosiahnuť dlhodobé prežívanie podobné celkovej populácii s nádejou na vysadenie liečby po určitom období s udrжанím minimálnej reziduálnej choroby pod kontrolou. Vyšetrenie kostnej drene sa odporúča najmä v prípade straty hematologickej odpovede za účelom vylúčenia progresie do akcelerovanej či blastovej fázy a taktiež ak pacient stráca liečebnú odpoveď na úrovni molekulového relapsu a potrebujeme cytogenetickým vyšetrením karyotypu buniek kostnej drene vylúčiť tzv. prídavné cytogenetické zmeny (napr. -7, 7q- alebo +8, +19 či duplicitný Ph chromozóm), ktoré sa môžu spájať s nepriaznivou prognózou u pacienta (15). Ako zlyhanie liečby považujeme nedosiahnutie alebo stratu hematologickej a cytogenetickej remisie, konfirmovanú stratu molekulovej remisie a vznik klonálnych cytogenetických abnormalít v Ph pozitívnych bunkách. Pri strate alebo absencii liečebnej odpovede sa pred zmenou liečby odporúča vyšetrenie mutácií v BCR-ABL1 géne, ktoré môžu spôsobovať rezistenciu na podávanú liečbu (Tab. 2) a predstavujú taktiež zlyhanie liečby. Odporúča sa aj preveriť pravidelné užívanie liečby zo strany pacienta (compliance). Intolerancia a toxicita podávanej liečby môže byť taktiež príčinou neadekvátnej liečebnej odpovede (napr. opakovane prerušovaná liečba, vynechávanie liečby) a môže byť preto dôvodom zmeny liečby na iný preparát.

Imatinib

Imatinib je selektívny Bcr-Abl1 kinázový inhibítor, ktorý sa prvýkrát použil v liečbe CML v roku 1998 a následne významne zmenil liečebný prístup a zlepšil prognózu pacientov s CML. Pôsobí prostredníctvom