

STANDARDY – Standards

**WITOLD PREJZNER¹, TOMASZ SACHA², ZORIANA SALAMANCZUK²,
BARBARA PIENKOWSKA-GRELA³, OLGA HAUS⁴, ANDRZEJ HELL-
MANN¹**

Standard postępowania diagnostycznego i terapeutycznego u chorych z przewlekłą białczką szpikową w Polsce w roku 2007

Standard of diagnostic and therapeutic procedures in patients with chronic myeloid leukemia in Poland in 2007

¹Katedra i Klinika Hematologii i Transplantologii Akademia Medyczna w Gdańsku

²Katedra i Klinika Hematologii, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków

³Samodzielna Pracownia Cytogenetyki, Centrum Onkologii, Warszawa

⁴Katedra i Zakład Genetyki Klinicznej, Collegium Medicum, Uniwersytet Mikołaja Kopernika, Bydgoszcz

w imieniu

SEKCJI PRZEWLEKŁEJ BIAŁACZKI SZPIKOWEJ POLSKIEJ GRUPY LECZENIA BIAŁACZEK

DOROSŁYCH oraz SEKCJI CYTOGENETYKI HEMATOONKOLOGICZNEJ POLSKIEGO TOWARZYSTWA
GENETYKI CZŁOWIEKA

STRESZCZENIE

W pracy przedstawiono nowe wytyczne dotyczące postępowania diagnostycznego i terapeutycznego u chorych z rozpoznaniem przewlekłej białaczki szpikowej.

SŁOWA KLUCZOWE: Przewlekła białaczka szpikowa – Chromosom Filadelfia – BCR/ABL – Imatinib – Dasatinib

SUMMARY

New diagnostic and therapeutic standards for patients with chronic myeloid leukemia are described.

KEY WORDS: Chronic myeloid leukemia – Philadelphia chromosome – BCR/ABL – Imatinib – Dasatinib

WSTĘP

Przewlekła białaczka szpikowa (pbsz) stanowi około 15% białaczek występujących u osób dorosłych. W Polsce w roku 2007 według przewidywanych danych zostanie postawionych około 350 nowych rozpoznań (1). W ostatnich latach dokonał się olbrzymi postęp w leczeniu pbsz. W roku 2000 został zarejestrowany do leczenia

chorych z pbsz imatinib – lek o nowym mechanizmie działania i selektywności. Skuteczność tego leczenia przeszła najśmielsze oczekiwania. Od tej pory rokowanie, jakość życia chorych z pbsz znacznie się poprawiło. Wskazania do leczenia hydroksykarbamidem, interferonem alfa i za pomocą allogenicznej transplantacji szpiku kostnego zostały mocno ograniczone. Trwają badania nad nowymi lekami tej generacji, które byłyby jeszcze skuteczniejsze niż imatinib. W roku 2006 został zarejestrowany dasatinib – lek do leczenia opornych na imatinib postaci pbsz. Dobre wyniki leczenia imatinibem spowodowały również konieczność zastosowania dokładniejszych metod monitorowania leczenia (m.in. ocena ilościowa transkryptu BCR/ABL). Niniejsza praca jest uaktualnieniem „Standardów postępowania diagnostycznego i monitorowania leczenia chorych z przewlekłą białaczką szpikową” opublikowanych w Acta Haematologica Polonica w 2005 roku (2) w oparciu o nowe dane między innymi zalecenia panelu ekspertów European LeukemiaNet (3).

BADANIA DIAGNOSTYCZNE pbsz

Warunkiem rozpoznania pbsz jest stwierdzenie w badaniu cytogenetycznym obecności chromosomu Ph, metodą analizy prążkowej (GTG) lub fuzyjnego genu BCR/ABL metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH) lub reakcją łańcuchowej polimerazy (PCR) (4). Badanie aspiracyjne szpiku kostnego nie jest warunkiem rozpoznania pbsz, jednak biopsja jest niezbędna, ze względu na konieczność oceny kariotypu komórek szpiku (badanie cytogenetyczne) i rozpoznania fazy choroby (ocena odsetka blastów). W przypadku fazy przewlekłej odsetek blastów nie przekracza 10% a formy pośrednie granulocytów są bogato reprezentowane. Obecność chromosomu Ph stwierdzić możemy wykonując badanie cytogenetyczne komórek szpiku (ocena kariotypu klasyczną metodą prążkową). Trzeba podkreślić, że pobranie szpiku do badania cytogenetycznego powinno nastąpić przed włączeniem leczenia cytoredukcyjnego, ponieważ cytostatyki mogą wpływać hamująco na hodowlę komórek szpiku. Przy rozpoznaniu należy oprócz badania cytologicznego i cytogenetycznego szpiku kostnego wykonać RT-PCR (jakościowy PCR), celem oceny rodzaju transkryptu, co może mieć znaczenie w wyborze odpowiednich starterów do reakcji RQ-PCR. Badanie, które powinno być wykonywane z krwi obwodowej, RT-PCR pozwala również na rozpoznanie pbsz Ph-, BCR/ABL+ (u 5% chorych wykrywany jest gen BCR/ABL, bez obecności chromosomu Ph), której to przebieg kliniczny nie różni się od pbsz Ph+. Uważa się, że badanie FISH powinno być wykonywane w razie niepowodzenia klasycznego badania cytogenetycznego, powinno być również wykonywane przy rozpoznaniu choroby celem oceny delecji w obrębie chromosomu 9 – która to delecja nie jest widoczna w klasycznym badaniu cytogenetycznym.

Do postawienia rozpoznania pbsz nie ma znaczenia wartość leukocytozy, choć zwykle podejrzenie takie wysuwamy gdy leukocytoza neutrofilowa przekracza 20 G/L.

W różnicowaniu z innymi przewlekłymi zespołami mieloproliferacyjnymi, które w obrazie klinicznym i w morfologii krwi obwodowej mogą przypominać pbsz, oprócz konieczności wykonania badania cytogenetycznego i molekularnego w kierunku Ph

i BCR/ABL, obecnie dużego znaczenia nabrało wykrycie mutacji V617F w obrębie genu JAK2, które jest typowe dla większości przypadków czerwienicy prawdziwej, ale występuje także w nadpłytkowości samoistnej i mielofibrozie oraz w około 20% przypadków białaczki neutrofilowej (6).

FAZY CHOROBY

Przebieg kliniczny pbsz jest dwu- lub trójfazowy. Faza przewlekła choroby – determinująca długość przeżycia chorego – przechodzi nagle w fazę kryzy blastycznej (przebieg dwufazowy) lub częściej stopniowo poprzez fazę akceleracji (przebieg trójfazowy). W fazie kryzy blastycznej dochodzi do wzrostu ilości komórek blastycznych, co swoim obrazem przypomina ostrą białaczkę. W około 50% przypadków komórki blastyczne mają fenotyp mieloblastów, w 30% – limfoblastów. Niekiedy dochodzi do ekspresji markerów charakterystycznych dla megakarioblastów (około 10% chorych). W pozostałych przypadkach transformacja może mieć charakter mielofibrozy. Faza akceleracji w około 50–80% charakteryzuje się pojawieniem się dodatkowych aberracji chromosomalnych, z których najczęstsze to dodatkowy chromosom Ph(+Ph), trisomia 8 (+8), rzadziej 19 (+19), czy izochromosom długich ramion 17 [i(17q)]. Za względu na znaczenie rokownicze tych aberracji, przy rozpoznaniu ważna jest ocena kariotypu. Zdecydowaną większość przypadków pbsz rozpoznaje się w fazie przewlekłej choroby. W ostatnim okresie kryterium rozpoznania kryzy blastycznej, podobnie jak akceleracji na podstawie odsetka blastów uległo zmianie w związku wprowadzeniem nowych kryteriów WHO (obniżenie odsetka blastów koniecznych do rozpoznania kryzy blastycznej z 30 do 20%), co zmieniło odsetek chorych rozpoznawanych w poszczególnych fazach choroby. I tak u około 10% chorych rozpoznanie stawiane jest w fazie akceleracji (około 6%) lub kryzy blastycznej (około 4%). Transformacja blastyczna częściej związana jest z objawami klinicznymi takimi jak utrata ciężaru ciała, nadmierne pocenie, stany gorączkowe lub bóle w obrębie jamy brzusznej związane ze znacznie powiększoną śledzioną. Rozpoznanie transformacji blastycznej zwykle nie stanowi problemu (Tabela 1).

Tabela 1. Kryteria fazy akceleracji i kryzy blastycznej

Table 1. Criteria for accelerated phase and blast phase

<p>Kryteria (według WHO – z modyfikacją) fazy akceleracji: (jeżeli 1 lub więcej czynników jest obecnych)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. blasty we krwi obwodowej lub szpiku – 10–19% 2. bazofilia powyżej lub równa 20% 3. małopłytkowość <100 G/l (nie związana z leczeniem) 4. nadpłytkowość >1000 G/L nie odpowiadająca na terapię 5. klonalna ewolucja cytogenetyczna (dodatkowe aberracje chromosomowe, które nie były obecne przy rozpoznaniu) 6. powiększenie śledziony lub wzrost leukocytozy nie reagujący na terapię.
<p>Kryteria (według WHO – z modyfikacją) kryzy blastycznej (jeżeli 1 lub więcej czynników jest obecnych)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. odsetek blastów równy lub wyższy niż 20% 2. pozaszpikowe nacieki białaczkowe.

Rozpoznanie fazy akceleracji jest nieco trudniejsze, jednak kryteria fazy akceleracji według WHO, są na tyle precyzyjne, że powinny ułatwić kwalifikację do tej fazy choroby (Tabela 1). Trzeba zwrócić szczególną uwagę na dokładne oznaczenie odsetka blastów i bazofili we krwi obwodowej i szpiku, co pozwoli na kwalifikację do odpowiedniej fazy choroby i odpowiednie postępowanie terapeutyczne.

CZYNNIKI PROGNOSTYCZNE

Stosowane przed erą imatinibu modele prognostyczne umożliwiające zakwalifikowanie chorych do odpowiednich grup rokowniczych – oznaczających przede wszystkim prawdopodobieństwo przeżycia bez progresji choroby okazały się również użyteczne w erze leczenia imatinibem. Obecnie stosowane są wskaźniki prognostyczne Sokala (opracowany na grupie chorych leczonych busulfanem i hydroksykarbamidem) i Hasforda (opracowany na grupie chorych leczonych interferonem alfa) (7, 8). Do ich obliczenia – ze względu na skomplikowane formuły matematyczne, obecnie używa się programów, gdzie po wpisaniu potrzebnych danych (wiek, odsetek blastów, bazofili i eozynofili, wielkości śledziony w centymetrach poniżej łuku żebrowego) automatycznie są te wskaźniki obliczane (http://www.leukemia-net.org/content/e58/e495/e1733/index_eng.html, <http://www.palg.pl>). W momencie rozpoznania 40% chorych posiada niski wskaźnik prognostyczny, podobny odsetek chorych (45%) ma pośredni wskaźnik Hasforda, a 15% chorych należy do grupy wysokiego ryzyka (Sokal >1,2) progresji choroby. Prawdopodobieństwo uzyskania remisji cytogenetycznej i przeżycia bez progresji choroby u chorych leczonych imatinibem zależy od wskaźników Sokala czy Hasforda. Po 5 latach terapii imatinibem, ryzyko progresji pbsz jest znacznie wyższe w grupie wysokiego ryzyka (17%) niż niskiego ryzyka (3%) według Sokala. I tak chorzy z niskim wskaźnikiem Sokala mają prawdopodobieństwo uzyskania całkowitej remisji cytogenetycznej (CCR) 89%, podczas gdy u chorych z wysokim wskaźnikiem Sokala (niekorzystna grupa rokownicza) prawdopodobieństwo uzyskania CCR wynosi tylko 69 % po 5 latach terapii imatinibem (9). Należy jednak zauważyć, że nie ma różnic w prawdopodobieństwie progresji choroby w poszczególnych grupach rokowniczych, u chorych którzy osiągnęli CCR. Tak więc uzyskanie CCR niweluje różnice związane z przynależnością do odpowiedniej grupy rokowniczej.

LECZENIE pbsz

Leczenie pbsz możemy podzielić w zależności od okresu terapii na leczenie wstępne – związane z cytoredukcją, dotyczącą części chorych i leczenie właściwe, które ma doprowadzić do eliminacji komórek Ph dodatnich. W leczeniu wstępnym najważniejszym zadaniem jest doprowadzenie do redukcji leukocytozy do wartości około 50 G/l, tak aby nie doszło do objawów leukostazy a po włączeniu terapii właściwej wystąpienia zespołu rozpadu guza. Tutaj zastosowanie znajduje hydroksykarbamid, a w przypadku znacznej hiperleukocytozy – leukafereza.

Leczenie cytoredukcyjne

Nie ma konieczności natychmiastowego rozpoczęcia leczenia u chorych asymptomatycznych i z liczbą leukocytów poniżej 50 G/L. U chorych z wyższą leukocytozą po pobraniu szpiku na badanie cytogenetyczne i krwi na badanie molekularne należy rozpocząć leczenie cytoredukcyjne z zastosowaniem hydroksykarbamidu zwykle w dawce 3 g/m² do momentu obniżenia się leukocytozy do 50 G/L. U chorych ze znaczną hiperleukocytozą (powyżej 300 G/L) i objawami leukostazy należy rozważyć przeprowadzenie zabiegu leukaferozy za pomocą separatora komórkowego. W tych przypadkach należy spodziewać się hiperurykემii i hiperurykozurii. W związku z tym należy zastosować allopurinol, najczęściej w dawce 300 mg dziennie. Przy dużej masie guza (wysoka leukocytoza, znacznie powiększona śledziona) w trakcie leczenia cytoredukcyjnego może dojść do wystąpienia zespołu rozpadu guza. Konieczne jest zatem odpowiednie nawodnienie chorego z alkalizacją moczu i podawanie allopurinolu w dawce 600 mg/dobę.

Leczenie właściwe

W leczeniu właściwym, które w zamierzeniu ma doprowadzić do eliminacji komórek Ph dodatnich, co w konsekwencji ma doprowadzić do wydłużenia przeżycia (wyleczenia?) możemy zastosować: inhibitory kinazy tyrozynowej (imatinib, dasatinib), allogeniczną transplantację szpiku kostnego, interferon alfa i hydroksykarbamid (jako leczenie paliatywne u wybranej grupy osób).

Inhibitor kinazy tyrozynowej (imatinib)

Imatinib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej, współzawodniczy z ATP o specyficzne dla niego miejsce wiązania w domenie kinazowej, hamując aktywność kinazową i autofosforylację białka BCR/ABL oraz fosforylację reszt tyrozynowych w białkach będących w warunkach prawidłowych substratami dla kinazy tyrozynowej. Imatinib stosowany jest od roku 1998 – początkowo w ramach badań klinicznych. W 2006 roku opublikowano 5 – letnie wyniki badania IRIS - porównujące skuteczność imatinibu do INF z ARA-C u chorych z nowo rozpoznaną pbsz (9). Po 5-latach w grupie osób rozpoczynających terapię imatinibem – 69% kontynuuje to leczenie, podczas gdy w grupie interferonu alfa z ARA-C tylko 3%.

Po 5-latach terapii imatinibem CCR uzyskało 87% chorych. Po 60 miesiącach całkowite przeżycie leczonych imatinibem wynosi 83%, a u 93% chorych nie doszło do progresji do fazy akceleracji lub kryzy blastycznej. Odsetek chorych u których doszło do progresji do fazy akceleracji lub kryzy blastycznej wynosi w ciągu 4 lat terapii imatinibem – 6,8% (rocznie od 0,6–2,8%) i co jest bardzo ważne, prawdopodobieństwo progresji choroby do fazy akceleracji i kryzy blastycznej zmniejsza się od trzeciego roku leczenia (najwyższa jest w drugim roku leczenia –2,8% chorych) i w piątym roku leczenia wynosi 0,6%, a w grupie chorych, którzy uzyskali CCR – 0% (18). Im więk-

szy stopień remisji cytogenetycznej tym mniejsze ryzyko progresji do fazy akceleracji i kryzy blastycznej. W grupie chorych, którzy uzyskali CCR w ciągu 12 miesięcy, po 5 latach u 3% stwierdzono progresję do fazy akceleracji lub kryzy blastycznej, natomiast w grupie chorych bez większej odpowiedzi cytogenetycznej taką progresję zaobserwowano u 19%. Uzyskanie większej odpowiedzi molekularnej po 12 miesiącach związane jest również z lepszym rokowaniem niż w grupie bez takiej remisji. I tak, spośród chorych którzy osiągnęli co najmniej większą odpowiedź molekularną w ciągu 18 miesięcy terapii imatinibem, progresja choroby jest mało prawdopodobna.

Dawka standardowa imatinibu wynosi 400 mg/dobę w jednej dawce u chorych w fazie przewlekłej. Do tej pory w użyciu były kapsułki 100 mg, jednak od 2007 roku w Polsce dostępne są tabletki 400 mg. Jeżeli chorobę rozpoznano w fazie akceleracji lub kryzy blastycznej dawką standardową jest 600 mg/dobę. W przypadkach opornych można podjąć próbę zwiększenia dawki imatinibu najczęściej do 800 mg/d. Optymalna i maksymalna tolerowana dawka imatinibu nie została do tej pory określona. W fazie przewlekłej pbsz przy zwiększeniu dawki do 800 mg/dobę uzyskano statystycznie znacznie lepszą odpowiedź na leczenie niż przy dawce 400 mg/dobę (CCR u 81% i remisję molekularną większą u 53% chorych) – nie było to jednak badanie randomizowane (10). Obecnie prowadzone jest badanie TOPS porównujące skuteczność 400mg do 800 mg u chorych z pbsz w fazie przewlekłej. Wyższe dawki cechuje znacznie większa częstość objawów niepożądanych. Do najczęstszych objawów niepożądanych należą: obrzęki, nudności, kurcze mięśni, biegunka, rumień, osłabienie. Imatinib powodować może mielosupresję, a także przejściowy wzrost enzymów wątrobowych, gdyż jest on metabolizowany w wątrobie przez cytochrom 540. Równoczesne stosowanie innych leków powinno być ostrożne ze względu na możliwość toksycznego działania. Z tego względu zaleca się unikanie przyjmowania paracetamolu w trakcie leczenia imatinibem. Należy pamiętać o działaniu teratogennym, dlatego też nie należy imatinibu stosować w ciąży; nie wykazano natomiast, aby imatinib był mutageny (11).

Inne inhibitory kinazy tyrozynowej

Spośród wielu badanych związków chemicznych – inhibitorów kinazy tyrozynowej BCR/ABL, dwie molekuly – dasatinib i nilotinib okazały się najbardziej skuteczne w badaniach klinicznych.

W listopadzie 2006 roku został zarejestrowany w Unii Europejskiej tzn. również w Polsce dasatinib (Sprycel, Bristol Meyers Squibb) do leczenia chorych z pbsz i ostrą białaczką limfoblastyczną Ph+, oporną na terapię imatinibem. Nilotinib natomiast ma być zarejestrowany w najbliższym czasie.

Dasatinib jest pochodną tiazolokarboxamidu, który strukturalnie jest zupełnie inną cząsteczką niż imatinib. Związek ten przyłącza się do domeny kinazowej ABL, jak również hamuje kinazę SRC, jest również inhibitorem PDGFR β i c-KIT. Wykazano, że dasatinib jest 325-krotnie silniejszy do niezmutowanego BCR/ABL niż imatinib i jest skuteczny we wszystkich opornych na imatinib mutacji genu BCR/ABL oprócz

mutacji T315I (12). Poprzez dodatkowe działanie na kinazę SRC przełamuje oporność w postaciach zaawansowanych pbsz. Badanie pierwszej fazy rozpoczęto w 2003 roku u chorych opornych i nietolerujących imatinibu. Odsetek CHR wynosił w poszczególnych grupach odpowiednio – 84% i 100%, a CCR 35% i 52% (13). Obecnie znane są wstępne wyniki badań prowadzonych z dasatinibem u chorych opornych lub nietolerujących imatinibu. Po 15 miesiącach terapii dasatinibem w dawce 2×70 mg – CHR uzyskało 91% chorych, a CCR 49%. W podziale na grupy: nietolerancji i oporności na imatinib odsetek CCR wynosił odpowiednio: 75 i 40%. Najczęściej obserwowane objawy niepożądane w stopniu 3 i 4 WHO to neutropenia (48%) i małopłytkowość (48%). Z objawów pozahematologicznych związanych z retencją płynów najczęściej występującym był płyn w jamie opłucnej (w stopniu 3 i 4 WHO obserwowano u 6% chorych). Obrzęki obwodowe występowały rzadko (<1%) (14). W badaniu porównującym dasatinib do imatinibu w dawce 800 mg w postaciach opornych i nietolerujących imatinib w dawce 400–600 mg w grupie chorych leczonych dasatinibem 40% uzyskało CCR a w grupie z imatinibem w dawce dobowej 800 mg – 16%. Również odsetek przeżycia bez progresji choroby był wyższy w grupie leczonych dasatinibem. Toksyczność związana z leczeniem była jednak wyższa w grupie chorych leczonych dasatinibem.

Nilotinib (Novartis) – jest związkiem podobnym strukturalnie do imatinibu, lecz jego siła działania jest 25-krotnie większa niż imatinibu. Nilotinib wykazuje skuteczność w przypadkach mutacji opornych na imatinib, oprócz mutacji T315I. W odróżnieniu od dasatinibu nie działa na kinazę SRC. W badaniach fazy I, która obejmowała chorych w fazie przewlekłej, akceleracji i kryzy blastycznej opornych na imatinib, odpowiedź hematologiczną uzyskano u 75% chorych w fazie akceleracji i 39% w fazie kryzy blastycznej. W fazie przewlekłej odsetek uzyskanych CCR wynosił 35%. Objawy niepożądane w stopniu 3 i 4 WHO dla dawki 800mg dziennie to: małopłytkowość (25%) i neutropenia (9%) i wzrost poziomu lipazy w surowicy (9%) (15). We wstępnych wynikach fazy II, obejmujących chorych opornych na imatinib w fazie przewlekłej większą odpowiedź cytogenetyczną uzyskano u 31% chorych, w tym CCR 19% (16).

Allogeniczna transplantacja szpiku kostnego

Jest to jedyna metoda pozwalająca obecnie na wyleczenie pbsz. Około 60% chorych z pbsz w pierwszej fazie przewlekłej poddanych temu zabiegowi od dawcy rodzinnego przeżywa 10 lat i z 50% przeżyciem wolnym od choroby (17). W dłuższych obserwacjach 10-letnich, a nawet 15-letnich – odsetek wyleczonych jest podobny – odpowiednio 50% i 47% (18). Dane Międzynarodowego Rejestru Przeszczepiania Szpiku (CIBMTR) obejmujące ponad 4500 chorych, u których przeprowadzono zabieg transplantacji w okresie od 1978 do 1997 roku pokazują, że całkowite przeżycie po 18 latach wynosi 50% dla chorych przeszczepianych w pierwszej fazie przewlekłej i 20% dla chorych przeszczepianych nie będących w pierwszej fazie przewlekłej (19). Duży wpływ na przeżycie po allogenicznej transplantacji szpiku kostnego (alloBMT) mają

czynniki ryzyka przeszczepu opracowane przez Gratwohla (Tabela 5). W zależności od ilości czynników ryzyka 5-letnie przeżycie waha się od 72–22%.

Z tego względu alogeniczną transplantację szpiku kostnego można obecnie rozważać jako leczenie pierwszego rzutu u chorych do 40 roku życia, posiadających dawcę rodzinnego lub u chorych do 20 roku życia przy przeszczepianiu od dawców niespokrewnionych, którzy posiadają niski wskaźnik Gratwohla (0–1). Ten sposób leczenia można rekomendować chorym o wysokim stopniu ryzyka progresji choroby według Sokala (około 15% chorych).

Skuteczność przeszczepów szpiku ze zredukowanym kondycjonowaniem jest obecnie badana. Wstępne dane na niespełna 200 chorych określają przeżycie 70% dla pacjentów z niskim ryzykiem przeszczepiania (stopień 0–2), 50% dla chorych z ryzykiem 2–4 i 30% dla chorych ze stopniem >równym 5.

Interferon alfa – obecnie znajduje zastosowanie w leczeniu chorych z pbsz w okresie ciąży i okresie karmienia piersią.

Hydroksykarbamid może być rozważany w terapii osób starszych lub z drugim nowotworem, którzy ze względu na stan ogólny nie są w stanie poddać się wymogom diagnostycznym wynikających z programu lekowego NFZ.

MONITOROWANIE LECZENIA IMATINIBEM I OCENA ODPOWIEDZI NA TO LECZENIE

Ze względu na to, że obecnie leczeniem z wyboru u zdecydowanej większości chorych z nowo rozpoznaną pbsz jest terapia imatinibem poniższe informacje dotyczyć będą terapii inhibitorami kinaz tyrozynowych.

Tabela 2. Kryteria odpowiedzi pbsz na leczenie

Table 2. Criteria for CML response to treatment

Odpowiedź hematologiczna	Całkowita: płytki <450 G/L, WBC < 10 G/l, rozmaz krwi bez cech odmłodzenia, bazofile <5%, bez organopatii				
Odpowiedź cytogenetyczna	Całkowita Ph+ = 0%	Częściowa Ph+ = 1–35%	Mniejsza Ph+ = 36–65%	Minimalna Ph+ = 66%–95%	Brak Ph+ >95%
Odpowiedź molekularna	Całkowita: brak transkryptu BCR/ABL w reakcji jakościowego PCR		Większa: < 0,10% transkryptu BCR/ABL w reakcji jakościowego PCR		

Terapia imatinibem powinna skutkować uzyskaniem odpowiedzi hematologicznej (Tabela 2), która powinna się pojawić najpóźniej po 3 miesiącach terapii. Uzyskuje ją 96% chorych leczonych imatinibem. Podczas leczenia imatinibem morfologia krwi obwodowej powinna być wykonywana co 2 tygodnie aż do czasu uzyskania remisji hematologicznej. Później – wystarcza co 2–3 miesiące (odsetek wznów hematologicznych wynosi 3%, co jest poprzedzone wznową cytogenetyczną).

Zasadniczym celem leczenia nie jest jednak odpowiedź hematologiczna, ale eliminacja jak największej ilości komórek z chromosomem Ph. Wykazano bowiem, że u pacjentów pozostających w remisji hematologicznej, ale posiadających w badaniu cyto-

genetycznym nadal 100% komórek zawierających chromosom Ph, nieuchronnie dochodzi do progresji choroby do fazy kryzy blastycznej. Głębokość uzyskanej odpowiedzi cytogenetycznej stanowi natomiast silny czynnik rokowniczy, który w toku wielu badań klinicznych używany był jako ważny wskaźnik dla prognozowania całkowitego przeżycia chorych. Jedynie osiągnięcie całkowitej lub przynajmniej większej odpowiedzi cytogenetycznej wpływa na wydłużenie przeżycia chorych na pbsz. CCR (brak komórek zawierających chromosom Ph) równoznaczna jest z 100-krotną redukcją ilości komórek Philadelphia.

Tabela 3. Badania diagnostyczne i monitorujące leczenie chorych z przewlekłą białaczką szpikową
Table 3. Diagnostics and monitoring treatment of CML patients

ETAP	BADANIA		
	BADANIA NIEZBĘDNE	BADANIA ZALECANE	BADANIA POMOCNICZE
ROZPOZNANIE	Morfologia krwi z rozmazem <u>Badanie cytogenetyczne metodą prążkową (w przypadku negatywnej cytogenetyki - PCR jakościowy)*</u>	<u>PCR ilościowy*</u> <u>PCR jakościowy*</u> FISH**	FAG
OKRES DO UZYSKANIA REMISJI HEMATOLOGICZNEJ	Morfologia krwi z rozmazem co 2 tygodnie aż do uzyskania remisji hematologicznej, a następnie co 8–12 tyg tygodnie, kwas moczowy,	BUN kreatynina, ALAT, ASPAT, bilirubina,	w przypadku braku odpowiedzi badania molekularne w kierunku mutacji genu BCR/ABL
OKRES DO UZYSKANIA CAŁKOWITEJ ODPOWIEDZI CYTOGENETYCZNEJ	Morfologia krwi z rozmazem co -2 –3 miesiące. <u>Badanie cytogenetyczne w 6 i 12 miesiącu leczenia *</u>	Badanie cytogenetyczne w 3 miesiącu leczenia FISH <u>PCR ilościowy co 3 miesiące (po 12 miesiącach *)</u>	w przypadku braku odpowiedzi badania molekularne w kierunku mutacji genu BCR/ABL
PO UZYSKANIU CAŁKOWITEJ ODPOWIEDZI CYTOGENETYCZNEJ	Badanie cytogenetyczne co 12 miesięcy	Ilościowy PCR co 3–6 miesiące; jakościowy PCR w przypadku ujemnego PCR ilościowego	w przypadku braku odpowiedzi badania molekularne w kierunku mutacji genu BCR/ABL

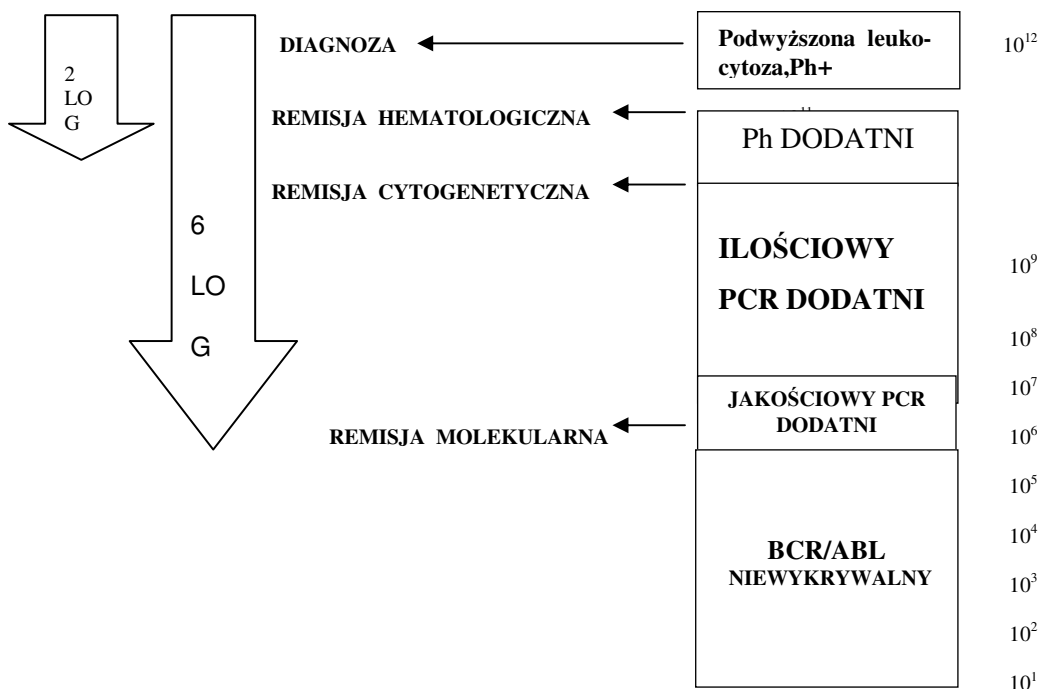
* Badania niezbędne w ramach PROGRAMU STANDARYZACJI DIAGNOSTYKI GENETYCZNEJ I MONITOROWANIA LECZENIA PRZEWLEKŁEJ BIAŁACZKI SZPIKOWEJ W POLSCE

** Przy pobraniu szpiku do badania cytogenetycznego metodą prążkową należy zabezpieczyć rozmazy szpiku do tego badania.

Badanie cytogenetyczne winno być wykonywane przy rozpoznaniu i co 6 miesięcy od wdrożenia leczenia imatinibem do czasu uzyskania CCR, która powinna być potwierdzona w dwóch kolejnych badaniach cytogenetycznych. Po uzyskaniu CCR, badania te wykonujemy co 12 miesięcy, pod warunkiem wykonywania badań molekularnych (Tabela 3). Badania cytogenetyczne co 12 miesięcy wykonujemy głównie celem poszukiwania ewentualnych wtórnych aberracji chromosomalnych. Do oceny remisji cytogenetycznej można – w przypadku niepowodzenia klasycznego badania cytogenetycznego wykonywać badanie FISH. Nie jest jednak one zalecane jako standardowe badanie oceniające odpowiedź cytogenetyczną, bowiem nie pozwala na wykrycie dodatkowych aberracji, a czułość tej metody nie jest dużo większa niż badania cytogenetycznego klasycznego.

Logarytmiczna redukcja transkryptu BCR/ABL

Całkowita ilość komórek białaczkowych



Ryc. 1. Stopień redukcji klonu białaczkowego stwierdzany aktualnie dostępnymi metodami badawczymi (wg A. Hohchaus)

Fig. 1. Degree of leukaemic clone reduction measured with currently available diagnostic methods (acc. A. Hohchaus)

Duży odsetek remisji cytogenetycznych uzyskiwanych podczas leczenia imatinibem zachęcił do oceny choroby resztkowej na poziomie molekularnym. Spośród chorych, u których uzyskano CCR, po pierwszym roku terapii imatinibem u 53% chorych obserwowano redukcję transkryptu o 3 log, natomiast po 4 latach terapii odsetek ten

zwiększył się do 80%. Całkowitą remisję molekularną – określana jako brak obecności transkryptu BCR/ABL w RT-PCR stwierdza się u od 4 do 34% chorych leczonych imatinibem w dawce 400mg, zwiększenie tej dawki do 800 mg pozwoliło na uzyskanie całkowitej remisji molekularnej u 53% (20). Uzyskanie całkowitej remisji molekularnej świadczy o redukcji ilości komórek nowotworowych poniżej 10^6 (Rycina 1). Na podstawie badań wyodrębniono grupę chorych o najlepszym rokowaniu, u których stwierdzono redukcję ilości transkryptu BCR/ABL o 3 log, czyli poniżej 0,1%. Jest to tak zwana większa odpowiedź molekularna. Badanie IRIS wykazało, że w grupie chorych, którzy po 12 miesiącach leczenia uzyskali redukcję ilości transkryptu BCR/ABL o 3 log u nikogo nie doszło do progresji do fazy kryzy blastycznej czy akceleracji. Obecnie celem dokładnego wyrażenia redukcji ilości transkryptu proponuje się użycie standaryzowanej międzynarodowej skali (IS-International Scale), która wyraża ilość transkryptu BCR/ABL jako procent ilości genu kontrolnego (standardu) (21). Wcześniej używany termin redukcja logarytmiczna informował jedynie o względnej redukcji ilości transkryptu pomiędzy poziomem przed leczeniem i w momencie badania w trakcie leczenia. Określenie logarytmicznej ilości redukcji transkryptu BCR/ABL używane są jeszcze w badaniu IRIS.

Obecnie przyjęto, że badania molekularne – ilościowe oznaczenie transkryptu BCR/ABL (RQ-PCR) powinno być wykonywane z krwi obwodowej co 3 miesiące, od chwili osiągnięcia CCR, nawet po uzyskaniu negatywizacji RQ-PCR. W przypadku negatywizacji RQ-PCR dodatkowo winno być wykonywane badanie gniazdowe RT-PCR, ze względu na większą czułość metody RT-PCR w porównaniu do RQ-PCR (nawet 100-krotnie). Negatywny wynik przynajmniej dwóch kolejnych oznaczeń gniazdowego RT-PCR, który nastąpił po przynajmniej jednym wyniku pozytywnym uważany jest za kryterium całkowitej remisji molekularnej.

Ze względu na bardziej niekorzystny przebieg kliniczny i większe ryzyko progresji choroby, wyodrębniono grupę chorych, którzy wymagają bardziej dokładnego monitorowania podczas prowadzonej terapii. Są to chorzy z niekorzystnym wskaźnikiem prognostycznym Sokala (powyżej $>1,2$), chorzy z delecją 9 i innymi aberracjami cytogenetycznymi, chorzy w fazie przewlekłej później (chorzy, którzy przed imatinibem, leczeni byli chemioterapią lub interferonem alfa), akceleracji i kryzą blastyczną. W tej grupie chorych badania cytogenetyczne powinny być wykonywane po osiągnięciu CCR co 6 miesięcy lub częściej, a pierwszym roku terapii nawet co 3 miesiące.

Terapia imatinibem jest skuteczna (dobra odpowiedź na imatinib), gdy uzyskujemy CHR najpóźniej po 3 miesiącach terapii, po 6 miesiącach przynajmniej większą odpowiedź cytogenetyczną, CCR po 12 miesiącach terapii, a po 18 miesiącach terapii uzyskujemy większą odpowiedź molekularną. Około 80% chorych leczonych imatinibem jako terapią pierwszego rzutu uzyskuje taką właśnie odpowiedź. Natomiast odpowiedź chorych w fazie przewlekłej późnej jest dużo gorsza- CCR uzyskuje tylko 41–64%. Pozostali chorzy spełniają kryteria niepowodzenia leczenia lub odpowiedzi suboptymalnej. Kryteria te są podane w tabeli 4. Stwierdzenie niepowodzenia terapii powinno skutkować zmianą terapii, która przyniesie więcej korzyści choremu, natomiast w przypadku odpowiedzi suboptymalnej dalsza terapia może przynieść nadal korzyści,

lecz odległe jej wyniki nie są tak zadawalające, jak w przypadku dobrej odpowiedzi na terapię imatinibem. Dlatego też w tych przypadkach można rozważyć zmianę dotychczasowego leczenia.

OPORNOŚĆ PIERWOTNA I WTORNA NA IMATINIB

Oporność pierwotna definiowana jest jako niepowodzenie terapii (kryteria – Tabela 4) i dotyczy w przypadku braku odpowiedzi hematologicznej 3% chorych poddanych terapii imatinibem i 8–13% którzy nie uzyskali wystarczającej odpowiedzi cytogenetycznej. Oporność wtórna dotyczy natomiast przypadków utraty odpowiedzi hematologicznej czy cytogenetycznej, jak również progresji do fazy akceleracji lub kryzy blastycznej, co na przykładzie 5-letnich wyników badania IRIS dotyczy około 18% chorych. Te przypadki występują najczęściej w pierwszych 3 latach terapii imatinibem, gdzie progresja do fazy akceleracji i kryzy blastycznej wynosi około 2% rocznie, podczas gdy utrata odpowiedzi cytogenetycznej fazy przewlekłej wynosi około 5% rocznie.

Tabela 4. Definicje niepowodzenia leczenia

Table 4. Criteria for treatment inefficacy

Czas	Brak odpowiedzi	Suboptymalna odpowiedź	Ostrzeżenie
Przy rozpoznaniu			wysokie ryzyko wg Hasforda, Del9q-, Ewolucja klonalna
Po 3 miesiącach terapii	Brak odpowiedzi hematologicznej	Mniej niż CHR	
Po 6 miesiącach terapii	Mniej niż CHR, brak CgR (Ph >95%)	Mniej niż Ph>35%	
Po 12 miesiącach terapii	Mniej niż MCR (Ph>35%)	Mniej niż CCR	Mniej niż MMR
Po 18 miesiącach terapii	Mniej niż CCR	Miej niż MMR	
W każdym momencie terapii	Utrata CHR, utrata CCR, mutacje HR	Ewolucja klonalna, utrata MMR, mutacje LR	Wzrost ilości transkryptu BCR/ABL

Oporność może być spowodowana mutacją w obrębie genu ABL (najczęściej w domenie kinazowej), amplifikacji genu BCR/ABL, ewolucji klonalnej lub zmniejszonego stężenia imatinibu w komórce. Mutacje a rzadziej ewolucje klonalne wydają się mieć największe znaczenie w powstaniu oporności. Mutacje są wykrywane u 42%-90% chorych z oporną postacią pbsz (22). Wykazano, że dziesięciokrotny wzrost ilości transkryptu BCR-ABL w toku leczenia imatinibem identyfikuje 97% pacjentów, u których dojdzie do wykrycia mutacji domeny genu *ABL* (23). Najbardziej opornymi na leczenie mutacjami są mutacje w obrębie pętli p(p-loop mutation) BCR/ABL – do nich należy mutacja T315I – wykazująca oporność nie tylko na imatinib ale też na nowe kinazy tyrozynowe (dasatinib, nilotinib). Nowe leki, które mają przezwyciężyć oporność na mutację T315I są obecnie badane w ramach prób klinicznych. Oporność pozostałych mutacji w innych regionach może być przezwyciężona poprzez zwiększenie

dawki imatinibu lub zastosowanie innych kinaz tyrozynowych (dasatinib, nilotinib). Z tego względu przy stwierdzeniu oporności lub przy utracie większej odpowiedzi molekularnej należy wykonać badanie w tym kierunku za pomocą sekwencjonowania lub DHPLC.

Tabela 5. Czynniki ryzyka przeszczepu w pbsz według Gratwohla (maximum 7, minimum 0)

Table 5. Transplant risk factors in CML as per Gratwohl standards (maximum 7, minimum 0)

Dawca		Faza choroby		Wiek (w latach)		Płeć dawcac/biorca		Czas trwania choroby	
HLA zgodne rodzeństwo	0	Przewlekła	0	<20	0	Kobieta /mężczyzna	1	<12 m	0
niespokrewniony lub nie w pełni zgodny	1	Akceleracji	1	20-40	1	pozostałe	0	>12m	1
		Kryzy blastycznej	2	>40	2				

DODATKOWE ABERRACJE CYTOGENETYCZNE

Ewolucja klonalna określana jest jako wykrycie nowych aberracji cytogenetycznych w obrębie klonu komórek Ph dodatnich. Najczęściej obserwowane są w fazie zaawansowanej pbsz. W fazie przewlekłej wczesnej występuje rzadko. Wykazano niekorzystny wpływ ewolucji klonalnej na odpowiedź na leczenie i przeżycie (75% versus 90% – bez ewolucji klonalnych) (24).

Inne aberracje chromosomalne w klonie komórek Ph negatywnych spotyka się u około 5% chorych, którzy uzyskali CCR. Do najczęściej spotykanych należą trisomia 8, delecja chromosomu 7. Obserwacje te jednak są zbyt krótkie, aby móc ocenić ich wpływ na przebieg terapii i ewentualną progresję pbsz.

ALGORYTM POSTĘPOWANIA TERAPEUTYCZNEGO FAZY PRZEWLEKŁEJ pbsz

Imatinib jest obecnie uznany jako niemal standardowe leczenie chorych z pbsz we wczesnej fazie przewlekłej. U chorych (poniżej 40 roku życia) posiadających dawcę rodzinnego z dużym ryzykiem progresji choroby (wysoki wskaźnik Sokala lub Hasforda) i niskim wskaźnikiem ryzyka przeszczepu (0–1 według Gratwohla) alloBMT powinno być rozważone, choć nie ma powodu, dla których próba terapii imatinibem nie miałyby być podjęta. Odstąpienie od leczenia imatinibem może wynikać z nietolerancji, toksyczności lub nieodpowiedniej odpowiedzi na leczenie. W przypadku niepowodzenia leczenia należy rozważyć przeprowadzenie alloBMT, zwiększyć dawkę imatinibu do 600–800 mg/dobę lub zastosować dasatinib. W przypadku suboptymalnej odpowiedzi pierwszą decyzją powinno być zwiększenie dawki imatinibu. W następnej kolejności należy rozważyć zastosowanie dasatinibu, natomiast alloBMT powinien być

proponowany chorym z niskim ryzykiem przeszczepiania według Gratwohla. W przypadku nietolerancji terapii imatinibem należy zastosować dasatinib.

POSTĘPOWANIE TERAPEUTYCZNE W FAZIE AKCELERACJI I KRYZY BLASTYCZNEJ

Kryteria rozpoznania zostały podane w tabel 1. Fazę akceleracji i kryzy blastycznej charakteryzuje dużo gorsza odpowiedź na leczenie. Przed erą imatinibu średni czas przeżycia dla fazy akceleracji wynosił 8–9 miesięcy, dla fazy kryzy blastycznej 3 miesiące. Terapia inhibitorami kinaz tyrozynowych poprawiła wyniki leczenia – lecz zazwyczaj nie są one trwałe. Wobec czego u osób które uzyskały drugą fazę przewlekłą należy dążyć do alloBMT. Fazę akceleracji czy kryzy blastycznej można stwierdzić przy diagnozie pbsz, może też dojść do jej pojawienia się w trakcie prowadzonej terapii imatinibem lub innymi lekami (terapia cytostatyczna, interferon alfa). W zależności od tego w jakim momencie rozpoznamy fazę akceleracji i kryzy klastycznej uzależnione jest postępowanie terapeutyczne.

W przypadku rozpoznania pbsz w fazie akceleracji postępowaniem wyboru jest zastosowanie imatinibu w dawce 600 mg dziennie. W badaniach przeprowadzonych na 158 chorych uzyskano całkowitą odpowiedź hematologiczną u 71,5% chorych, MCR u 28% a CCR – 16%. Mediana czasu przeżycia bez progresji wynosi 23 miesiące, a całkowite przeżycie 42,5 miesiąca. Ze względu na stosunkowo krótki czas przeżycia chorych leczonych imatinibem wskazane jest w grupie chorych, u których możliwe jest wykonanie transplantacji (wiek <55 roku życia) jej przeprowadzenie. W przypadku progresji choroby do fazy akceleracji w trakcie terapii imatinibem zalecenia NCCN – National Comprehensive Cancer Network wskazują na zastosowanie dasatinibu, który jest lekiem zarejestrowanym do leczenia postaci opornych na imatinib. Terapią tym lekiem 59% chorych opornych na imatinib uzyskało CHR, natomiast 21% CCR. Zastosowanie nilotinibu (obecnie jeszcze w trakcie badań klinicznych) doprowadziło do uzyskania CHR u 52%, a CCR u 23% chorych. Po uzyskaniu drugiej/trzeciej fazy przewlekłej należy zakwalifikować chorego do alloBMT. W przypadku braku możliwości alloBMT należy kontynuować tę terapię. W przypadkach progresji pomimo tej terapii należy rozważyć włączenie chorych do badań klinicznych z nowymi lekami (o ile takie są w danym czasie prowadzone).

Faza kryzy blastycznej – może mieć charakter kryzy szpikowej lub limfoblastycznej. Kryza mieloblastyczna i limfoblastyczna świeżo rozpoznana powinna być leczona imatinibem w dawce 600 mg dziennie. Po uzyskaniu fazy przewlekłej chorzy powinni być kwalifikowani do alloBMT. Odpowiedź hematologiczną uzyskało 36% poddanych leczeniu a powrót do fazy przewlekłej 18% leczonych. Średni czas przeżycia wynosił 7,7 miesiąca. W przypadku progresji do fazy kryzy blastycznej w trakcie leczenia imatinibem fazy przewlekłej, zwiększenie dawki imatinibu do 600 mg spowodowało uzyskanie CHR u 25% leczonych. Jeżeli dojdzie do progresji choroby w trakcie leczenia imatinibem kryzy blastycznej szpikowej należy według zaleceń NCCN

zastosować dasatinib (CHR – 24%) z następowym alloBMT lub zakwalifikować chorego do badań klinicznych.

W przypadku kryzy limfoblastycznej, która powstała w trakcie terapii imatinibem wskazana jest terapia dasatinibem lub zastosowanie chemioterapii indukcyjnej takiej jak w ostrej białaczce limfoblastycznej.

PIŚMIENNICTWO

1. Prejzner W, Stachera-Grzenkowicz M, Zaucha JM, Homenda W, Hellmann A: Epidemiologia przewlekłej białaczki szpikowej w województwie pomorskim w latach 1993–2002. *Współczesna Onkologia* 2004; **8**: 8–14.
2. Prejzner W, Zaucha JM, Sacha T, Salamanczuk Z, Pieńkowska-Grela B, Haus O, Hellmann A: Standard postępowania diagnostycznego i monitorowania leczenia chorych z przewlekłą białaczką szpikową *Acta Haematol Pol* 2005; **36**: 113–127.
3. Baccarani M, Saglio G, Goldman J, Hochhaus A, Simonsson B, Appelbaum F, Apperley J, Cervantes F, Cortes J, Deininger M, Gratwohl A, Guilhot F, Horowitz M, Hughes T, Kantarjian H, Larson R, Niederwieser D, Silver R, Hehlmann R. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European Leukemia Net. *Blood*. 2006; **108**(6): 1809–20.
4. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood*. 2002; **100**: 2292–302.
5. Hellmann A. Prejzner W *Przewlekła białaczka szpikowa w Choroby Wewnętrzne pod redakcją A. Szczeklika*, 2006, Wyd Medycyna Praktyczna; 1489–1492
6. Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, Teo SS, Tiedt R, Passweg JR, Tichelli A, Cazzola M, Skoda RC. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med*. 2005; **352**: 1779–90.
7. Sokal JE, Baccarani M, Russo D, Tura S: Staging and prognosis in chronic myelogenous leukemia. *Semin. Hematol*. 1988; **25**: 49–61.
8. Hasford J, Pffirmann M, Hehlmann R, Allan NC, Baccarani M, Kluin-Nelemans JC, Alimena G, Steegmann JL, Ansari H. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. *J Natl Cancer Inst*. 1998; **90**: 850–8.
9. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N, Deininger MW, Silver RT, Goldman JM, Stone RM, Cervantes F, Hochhaus A, Powell BL, Gabrilove JL, Rousselot P, Reiffers J, Cornelissen JJ, Hughes T, Agis H, Fischer T, Verhoef G, Shepherd J, Saglio G, Gratwohl A, Nielsen JL, Radich JP, Simonsson B, Taylor K, Baccarani M, So C, Letvak L, Larson RA; IRIS Investigators. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2006; **355**(23): 2408–17.
10. Kantarjian H, Talpaz M, O'Brien S, Garcia-Manero G, Verstovsek S, Giles F, Rios MB, Shan J, Letvak L, Thomas D, Faderl S, Ferrajoli A, Cortes J. High-dose imatinib mesylate therapy in newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic phase chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2004 Apr 15; **103**(8): 2873–8.
11. Ali R, Ozkalemkas F, Ozcelik T, Ozkocaman V, Ozkan A. Imatinib and pregnancy. *J Clin Oncol*. 2006; **24**: 3812–3.
12. Shah NP, Tran C, Lee FY, Chen P, Norris D, Sawyers CL. Overriding imatinib resistance with a novel ABL kinase inhibitor. *Science*. 2004 Jul 16; **305**(5682): 399–401.
13. Hochhaus A, Kantarjian HM, Baccarani M, Lipton JH, Apperley JF, Druker BJ, Facon T, Goldberg SL, Cervantes F, Niederwieser D, Silver RT, Stone RM, Hughes TP, Muller MC, Ezzeddine R, Coutouriotis AM, Shah NP. Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic responses in chronic phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib therapy. *Blood*. 2006 Nov 30; [Epub ahead of print].

14. Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H, Donato N, Nicoll J, Paquette R, Cortes J, O'Brien S, Nicaise C, Bleickardt E, Blackwood-Chirchir MA, Iyer V, Chen TT, Huang F, Decillis AP, Sawyers CL. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med.* 2006; **354**(24): 2531–41.

15. Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, Bhalla K, O'Brien S, Wassmann B, Tanaka C, Manley P, Rae P, Mietlowski W, Bochinski K, Hochhaus A, Griffin JD, Hoelzer D, Albitar M, Dugan M, Cortes J, Alland L, Ottmann OG. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. *N Engl J Med.* 2006 Jun 15; **354**(24): 2542–51.

16. Francis Giles, Philipp le Coutre, Kapil Bhalla, Gianantonio Rosti, G.J. Ossenkopplele, Giuliana Alimena, Aaron Weitzman, Teresa Rafferty, Ming Zheng, Hagop Kantarjian. A Phase II Study of Nilotinib, a Novel Tyrosine Kinase Inhibitor Administered to Patients with Imatinib Resistant or Intolerant Chronic Myelogenous Leukemia (CML) in Chronic Phase (CP), Accelerated Phase (AP) or Blast Crisis (BC) Who Have Also Failed Dasatinib Therapy. *Blood*, 2006; abstract.

17. Silver RT, Woolf SH, Hehlmann R, Appelbaum FR, Anderson J, Bennett C, Goldman JM, Guilhot F, Kantarjian HM, Lichtin AE, Talpaz M, Tura S. An evidence-based analysis of the effect of busulfan, hydroxyurea, interferon, and allogeneic bone marrow transplantation in treating the chronic phase of chronic myeloid leukemia: developed for the American Society of Hematology. *Blood.* 1999 Sep 1; **94**(5): 1517–36.

18. Simonsson B, Oberg G, Bjoreman M, Bjorkholm M, Carneskog J, Karlsson K, Gahrton G, Grimfors G, Hast R, Karle H, Linder O, Ljungman P, Nielsen JL, Nilsson J, Lofvenberg E, Malm C, Olsson K, Olsson-Stromberg U, Paul C, Stenke L, Stentoft J, Turesson I, Uden AM, Wahlin A, Vilen L, Weis-Bjerrum O. Intensive treatment and stem cell transplantation in chronic myelogenous leukemia: long-term follow-up. *Acta Haematol.* 2005; **113**(3): 155–62.

19. Goldman JM, Rizzo JD, Jabocinski KA Long term outcome after allogeneic stem cell transplantation for CML *Hematol J* 2004, **5**; 98; abs no 266.

20. Hughes TP, Brandford S, Reynolds J Maintenance of imatinib dose intensity in the first six months of therapy for newly diagnosed patients with CML is predictive of molecular response, independent of the ability to increase dose at later point. *Blood* 2005, 106, 51a abs 164.

21. Hughes T, Deininger M, Hochhaus A, Branford S, Radich J, Kaeda J, Baccarani M, Cortes J, Cross NC, Druker BJ, Gabert J, Grimwade D, Hehlmann R, Kamel-Reid S, Lipton JH, Longtine J, Martinelli G, Saglio G, Soverini S, Stock W, Goldman JM. Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors: review and recommendations for harmonizing current methodology for detecting BCR-ABL transcripts and kinase domain mutations and for expressing results. *Blood.* 2006 Jul 1; **108**: 28–37.

22. Hochhaus A, La Rosee P. Imatinib therapy in chronic myelogenous leukemia: strategies to avoid and overcome resistance. *Leukemia.* 2004 Aug; **18**(8): 1321–31.

23. Branford S, Rudzki Z, Parkinson I, Grigg A, Taylor K, Seymour JF, Durrant S, Browett P, Schwarzer AP, Arthur C, Catalano J, Leahy MF, Filshie R, Bradstock K, Herrmann R, Joske D, Lynch K and Hughes T. Real-time quantitative PCR analysis can be used as a primary screen to identify patients with CML treated with imatinib who have BCR-ABL kinase domain mutations. *Blood,* 1 2004, **104**: 2926–2932

24. O'Dwyer ME, Mauro MJ, Blasdel C, Farnsworth M, Kurilik G, Hsieh YC, Mori M, Druker BJ. Clonal evolution and lack of cytogenetic response are adverse prognostic factors for hematologic relapse of chronic phase CML patients treated with imatinib mesylate. *Blood.* 2004 Jan 15; **103**(2): 451–455.

Praca wpłynęła do Redakcji 24.01.2007 r. i została zakwalifikowana do druku 1.02.2007 r.

Adres Autorów:

Katedra i Klinika Hematologii i Transplantologii
Akademia Medyczna w Gdańsku
Ul. Dębinki 7
80-211 Gdańsk