

Przewlekła białaczka szpikowa

Krzysztof Lewandowski

Definicja

Przewlekła białaczka szpikowa (CML, *chronic myelogenous leukemia*) jest klonalną chorobą krwiotwórczej komórki macierzystej szpiku, należącą według aktualnej klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) z 2008 roku do grupy nowotworów mieloproliferacyjnych (MPN, *myeloproliferative neoplasms*).

Epidemiologia

Roczna zapadalność na CML wynosi około 1/100 000 osób z populacji ogólnej. Stanowi ona 15–25% wszystkich białaczek u osób dorosłych oraz mniej niż 5% białaczek u dzieci. Chorobę częściej rozpoznaje się u mężczyzn niż u kobiet (1,3:1). Średni wiek w chwili rozpoznania choroby to około 60 lat, a u mniej niż 10% chorych CML występuje przed 20. rokiem życia.

Etiopatogeneza

Etiologia choroby jest nieznana, ale pierwsze doniesienie dotyczące prawdopodobnej patogenezы CML ukazało się w 1960 roku. Opiszano wówczas obecność nieprawidłowego chromosomu (Ph, *Philadelphia chromosome*) w kariotypie chorych na CML. Kilkanaście lat później wykazano, że zmiana ta jest rezultatem zrównoważonej translokacji pomiędzy chromosomami 9. i 22. pary. Prawdopodobne wyjaśnienie mechanizmu prowadzącego do wymienionej zmiany przedstawiono w 1999 roku. Okazało się, że w trakcie cyklu komórkowego może preferencyjnie dochodzić do jukstapozycji genów partnerskich *ABL* i *BCR*. Jest to wynikiem bliskości topograficznej chromosomów 9. i 22. pary w krytycznym okresie cyklu komórkowego. Punkt pęknięcia w genie *ABL* znajduje się w segmencie 5', w przypadkach typowych — w sekwencji intronowej. Do pęknięcia w obrębie genu *ABL* najczęściej docho-

dzi w obrębie intronu pomiędzy egzonami 1b i 1a, pomiędzy egzonami 1a i 2a lub powyżej w stosunku do egzonu 1b. Podczas składania (*splicing*) hybrydowego transkryptu genu *BCR-ABL1* dochodzi do powstania mRNA składającego się z egzonów *BCR* bezpośrednio przyłączonych do egzonu a2 genu *ABL*. U 95% chorych na CML punkt złamania genu *BCR* znajduje się w obrębie intronów poniżej w stosunku do egzonu 13 i 14 (e13, e14; uprzednio odpowiednio b2 i b3), w tak zwanym skupieniu większym punktów złamań (M-bcr, *major cluster breakpoint region*). Sekwencja hybrydowych transkryptów mRNA *BCR-ABL1* e13a2 lub e14a2 jest złożona z 8,5 kB i koduje białko fuzyjne BCR-ABL1 o ciężarze 210 kilodaltonów (kDa). U niewielkiej części chorych na CML punkt złamania w obrębie genu *BCR* znajduje się w obszarze intronowym zwanym skupieniem mniejszym punktów złamań (m-bcr, *minor cluster breakpoint region*). Wynikiem tego jest powstanie hybrydowego mRNA *BCR-ABL1* o wielkości 7 kB złożonego z egzonu e1 genu *BCR* i egzonu a2 genu *ABL* kodującego białko fuzyjne BCR-ABL1 o ciężarze 190 kD. Wyjątkowo rzadko punkt złamania w obrębie genu *BCR* znajduje się w obszarze zwanym skupieniem mikro punktów złamań (μ -bcr, *micro cluster breakpoint region*) pomiędzy egzonami e19 i e20, co prowadzi do powstania mRNA transkryptu fuzyjnego e19a2 kodującego białko o ciężarze 230 kD (w wielu przypadkach białko to wiąże się z obecnością objawów przewlekłej białaczki neutrofilowej).

Ekspresja genu *BCR* w tkankach organizmu człowieka jest powszechna. Prawidłowe białko BCR o ciężarze 160 kD jest obecne głównie we wczesnych prekursorach mieloidalnych. Niektóre z domen funkcjonalnych zlokalizowanych w końcu aminowym białka BCR pozostają przeniesione i zachowują swoją funkcję także w białku fuzyjnym BCR-ABL1. Pierwszy N-terminalny egzon genu *BCR* odgrywa bardzo istotną rolę w leukemogenezie. Koduje on bowiem domenę dimeryzacyjną, kluczową dla procesu dimeryzacji białka BCR-ABL1 i jego następnej aktywacji. Zwiększa także zdolność białka BCR-ABL1 do wiązania się z F-aktyną. Właściwość ta może być odpowiedzialna za cytoplazmatyczną lokalizację białka. Dzięki fosforylacji SER i THR regiony SH2 w obrębie struktury ABL wiążą się z domenami wiążącymi SH2 BCR w białku BCR-ABL1. Zjawisko to odgrywa główną rolę w procesie aktywacji kinazy BCR-ABL1.

Ekspresja genu *ABL* w tkankach ludzkich także ma charakter powszechny. Gen *ABL* koduje niereceptorową kinazę tyrozyny o ciężarze 145 kD. Kinaza ta występuje w 2 izoformach, powstających w wyniku alternatywnego składania egzonu 1. Część domen strukturalnych prawidłowego białka ABL zostaje przeniesiona do białka fuzyjnego BCR-ABL1. Należą do nich: domena SH1 — odpowiedzialna za aktywność kinazy tyrozynowej, domena SH2 — wiążąca domeny konsensusowe zawierające fosforylowaną tyrozynę, domena SH3 — wiążąca się z sekwencjami konsensusowymi bogatymi w prolinę (np. białek Crk i Crkl). Białko ABL jest obecne głównie w jądrze komórkowym. W komórkach krwiotwórczych znacząca część białka ABL jest obecna w jądrze komórkowym w formie związanej z F-aktyną. W komórce białko ABL uczestniczy w wielu procesach, w tym w hamowaniu cyklu komórkowego, w odpowiedzi na stres genotoksyczny, a także w przekazywaniu sygnału komórkowego z receptora dla czynnika wzrostu oraz integryn. W warunkach fizjologicznych aktywność kinazy ABL podlega precyzyjnej regulacji w mechanizmie autoinhibicji. W procesie podtrzymywania autoinhibicji uczestniczą domeny SH2 i SH3 białka. Jest to możliwe dzięki wytworzeniu wiązań pomiędzy nimi a domeną kinazową, dystalnie od centrum aktywnego. Nieaktywna konformacja kinazy jest stabilizowana przez interakcję między grupą mirystylową zlokalizowaną w N-końcu a hydrofobowym rowkiem u podstawy domeny kinazowej. Transkrypcja genu hybrydowego *BCR-ABL1* odbywa się pod kontrolą promotora genu *BCR*. Fuzja N-terminalnej sekwencji białka

BCR z sekwencją białka ABL prowadzi do szeregu zmian, w tym do dimeryzacji cząsteczki BCR-ABL1, transfosforylacji regulatorowej tyrozyny (Tyr 412) w obrębie pętli aktywacyjnej kinazy w części ABL białka oraz fosforylacji tyrozyny w pozycji 245 w domenie SH2 kinazy. Ostatnia z wymienionych zmian odpowiada za zniesienie interakcji z domeną SH3 i za zakłócenie procesu autoinhibicji kinazy.

Skutkiem konstytutywnej aktywacji kinazy tyrozynowej BCR-ABL1 jest zakłócenie procesów adhezji komórkowej, aktywacja i/lub zaburzone przekazywanie sygnałów fizjologicznych w wielu szlakach komórkowych, zahamowanie apoptozy oraz indukcja procesów degradacji proteosomalnej wielu białek kluczowych dla prawidłowego przebiegu hematopoezy. Konstytutywna aktywacja kinazy tyrozynowej BCR-ABL1 prowadzi także do zakłócenia funkcji szlaku sygnałowego Ras, kinazy białkowej aktywowanej przez mitogeny (MAPK, *mitogen-activated protein kinases*), szlaku kinaza Janus-przebieganie sygnałów i aktywator transkrypcji (JAK-STAT), kinazy fosfoinozytolowej 3 (PI3K, *phosphatidylinositide 3-kinases*) oraz MYC. Wysoka komórkowa ekspresja kinazy BCR-ABL1 powoduje również wzrost komórkowego stężenia MDM2, co jest skutkiem upośledzenia jego proteosomalnej degradacji. Wzrost ekspresji MDM2 jest jednym z czynników odpowiedzialnych za niestabilność genomową komórek Ph+ i zakłócenie procesów ich apoptozy.

Długotrwała ekspozycja komórek krwiotwórczych na patologicznie wysoką komórkową aktywność kinazy BCR-ABL1 prowadzi do zmiany ich właściwości biologicznych. Kliniczną manifestacją tych zmian jest progresja choroby z fazy przewlekłej (CP, *chronic phase*) do fazy akceleracji (AP, *accelerated phase*) i/lub kryzy blastycznej (BP, *blastic phase*). Przypuszcza się, że progresja do bardziej zaawansowanych faz choroby (tab. 12) jest spowodowana obecnością zakłóceń w obrębie dodatkowych szlaków przekazywania sygnału proliferacyjnego i/lub współwystępowaniem defektów genów uczestniczących w procesach kontroli proliferacji i dojrzewania komórek krwiotwórczych (tab. 13).

Obraz kliniczny

W chwili rozpoznania u około 30% pacjentów przebieg choroby jest bezobjawowy. W znacznym odsetku przypadków schorzenie jest wykrywane przypadkowo podczas przeprowadzania okresowych badań kontrolnych. U pozostałych chorych do najczęściej zgłaszanych dolegliwości należą: uczucie zmęczenia, zmniejszona tolerancja wysiłku fizycznego, utrata apetytu, dyskomfort w obrębie jamy brzusznej, uczucie pełności w nadbrzuszu spowodowane powiększeniem śledziony, zmniejszenie masy ciała i nadmierne pocenie się. Większość z wymienionych objawów ma charakter niespecyficzny. W przypadkach nieleczonych w miarę trwania schorzenia objawy choroby się nasilają. U większości pacjentów w badaniu przedmiotowym stwierdza się bladość powłok, a u 90% z nich — powiększenie śledziony. Charakterystycznym objawem jest tkliwość dolnej części mostka. Chorzy rzadko skarżą się na dolegliwości sugerujące nadczynność tarczycy (nocne poty, nietolerancja ciepła), zapalenie stawów związane z podwyższonym stężeniem kwasu moczowego we krwi. U osób ze znaczną leukocytozą mogą wystąpić objawy leukostazy, w tym priapizm. Część pacjentów zgłasza również występowanie bólu w lewej okolicy podbrowej promieniującego do lewego barku (jako wyraz niedokrwienia/zawału śledziony), objawy moczówki (ustępujące po podaniu wazopresyny) oraz pokrzywki (związane z podwyższeniem stężenia histaminy we krwi). Do bardzo rzadko występujących objawów choroby należą: neutrofilowe zapalenie skóry (zespół Sweet), obecność skórnych nacieków

Tabela 12. Kryteria rozpoznania fazy akceleracji i fazy kryzy blastycznej u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową

Faza akceleracji			
Sokal i wsp.	International Bone Marrow Transplant Registry	M.D. Anderson Cancer Center	World Health Organization
Blasty we krwi obwodowej lub szpiku $\geq 5\%$ Odsetek bazofili $> 20\%$ Liczba płytek $> 1000 \times 10^9/l$, pomimo adekwatnego leczenia Cechy ewolucji klonalnej Liczne neutrofile Pelger-Huet-podobne, jądriste formy erytrocytów, fragmenty jąder megakariocytów Obecność włóknienia kolagenowego w szpiku Niedokrwiistość lub małopłytkowość niezwiązana z leczeniem Progresywna splenomegalia Czas podwojenia liczby leukocytów < 5 dni Gorączka nieokreślonego pochodzenia	Brak możliwości kontroli liczby leukocytów w trakcie leczenia za pomocą HU lub busulfanu Szybki czas podwojenia liczby leukocytów (< 5 dni) Liczba blastów we krwi obwodowej lub szpiku $\geq 10\%$ Liczba blastów i promielocytów we krwi lub szpiku $\geq 20\%$ Liczba bazofili i eozynofili we krwi $\geq 20\%$ Anemia lub małopłytkowość nieodpowiadająca na leczenie HM lub busulfanem Przetrwiała nadpłytkowość Ewolucja klonalna choroby Progresywna splenomegalia Wystąpienie zwłóknienia szpiku	Liczba blastów we krwi $\geq 15\%$ Liczba blastów i promielocytów we krwi $\geq 30\%$ Liczba bazofili we krwi $\geq 20\%$ Małopłytkowość niezwiązana z leczeniem $< 100 \times 10^9/l$ Ewolucja klonalna choroby	Liczba blastów we krwi $10\text{--}19\%$ leukocytów i/lub obecne jądriste komórki szpiku Liczba bazofili we krwi obwodowej $\geq 20\%$ Przetrwiała małopłytkowość ($< 100 \times 10^9/l$) niezwiązana z leczeniem lub nadpłytkowość ($> 1000 \times 10^9/l$) nieodpowiadająca na leczenie Zwiększenie wielkości śledziony i liczby leukocytów Cytogenetyczne cechy ewolucji klonalnej choroby
Faza blastyczna			
	Liczba blastów $\geq 20\%$ leukocytów krwi obwodowej lub obecność jądristych komórek szpiku Pozaszpikowa proliferacja blastów Olbrzymie ogniska lub klastry blastów w badaniu bioptycznym szpiku		$\geq 20\%$ blastów we krwi i/lub szpiku Obecność pozaszpikowych nacieków z komórek blastycznych

HU — hydroksymocznik

neutrofilowych okołonaczyniowych, a także bardzo charakterystyczna dla CML gorączka powiązana z pojawieniem się plamisto-grudkowych fioletowych zmian na skórze tułowia, ramion i twarzy. W okresie transformacji dołączają się inne objawy (tab. 12). U około 80% tych chorych dochodzi także do pojawienia się innych niż t(9;22) aberracji cytogenetycznych (tab. 13).

U większości osób w chwili rozpoznania choroby stwierdza się niedokrwiistość, a liczba krwinek białych (WBC, *white blood cells*) przekracza 25,0 g/l. U prawie 50% chorych ich liczba przekracza 100,0 g/l. U chorych nieleczonych dochodzi do stopniowego narastania leukocytozy. Nadpłytkowość, często powyżej 1000,0 g/l, stwierdza się u około 50% pacjentów, a u pozostałych liczba płytek (PLT, *platelets*) pozostaje w granicach normy. W rozmarze

Tabela 13. Najczęstsze aberracje cytogenetyczne u chorych z cechami ewolucji klonalnej przewlekłej białaczki szpikowej oraz z progresją do fazy blastycznej

Trisomie	+8, +21, +19, +9, +12, +4, +11, +13, +14
Dodatkowy Ph	
Trisomia Ph	
Isochromosom	i(17)(q10)
Translokacje dodatkowe	t(2:7)(p13;p22)
	t(4:12)(p16;q13)
	t(5:21)(q13;q22)
	t(6:6)(q13;p24)
	t(7:15)(q34;q21)
	t(9:17)(p13;p11)
	t(7:15)(?; ?)
	t(8:17)(?; ?)
	t(17:19)(?; ?)
Deleccje	3q-, 5q-, 11q-, 15q-, 16q-, 4p-, 5p-, 6p-, 7p-, 11p-, 12p-
Addycje	6q+, 9q+, 13q+, 15q+, 22q+, 6p+, 8p+
Monosomie	7, 11, 13, 17, 19
Inwersje	inv(3)(q21;q26)

krwi obwodowej obecne są wszystkie postaci rozwojowe granulocytów, w tym mieloblasty, promielocyty, mielocyty, metamielocyty, pałki, granulocyty podzielone, mogą być także obecne pojedyncze erytroblasty.

Szpik uzyskany metodą biopsji aspiracyjnej w ocenie morfologicznej u większości chorych jest bogatokomórkowy, a w części przypadków wybitnie bogatokomórkowy. W preparacie dominują komórki linii granulocytarnej, a stosunek zawartości komórek układu granulocytarnego do erytroblastycznego wynosi 10:1–30:1 (norma 2:1–4:1). Układ erytroblastyczny jest relatywnie gorzej reprezentowany. W jego obrębie dojrzewanie jest zachowane, a komórki (proerytroblasty, erytroblasty zasadochłonne, polichromatofilne i kwasochłonne) nie wykazują większych zmian jakościowych. Liczba megakariocytów jest prawidłowa lub zwiększona. Zawartość granulocytów kwasochłonnych i zasadochłonnych może być zwiększona i zwykle wiąże się z ich liczbą we krwi obwodowej. W badaniu histopatologicznym szpiku obecne jest nasilone włóknienie kolagenowe i retikulinoe. Stopień włóknienia jest zwykle proporcjonalny do liczby megakariocytów w szpiku, a klinicznie koreluje z wielkością śledziony, nasileniem niedokrwistości i liczbą blastów we krwi i szpiku.

U ponad 90% chorych z CML stwierdza się brak lub niską aktywność fosfatazy alkalicznej granulocytów (FAG). W przypadku współwystępowania procesu zapalnego, infekcji lub ciąży może ona jednak być prawidłowa (norma 40–80) lub nawet podwyższona. Także w sytuacji normalizacji WBC w wyniku prowadzonej terapii aktywność FAG może się zmienić.

Kryteria rozpoznania

W każdym przypadku podejrzenia CML na podstawie wymienionych objawów należy potwierdzić rozpoznanie poprzez wykazanie obecności t(9;22) w badaniu cytogenetycznym komórek szpiku techniką prążkową i badaniu fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, *fluorescent in situ hybridization*) oraz genu fuzyjnego *BCR-ABL1* w jakościowym badaniu molekularnym komórek krwi obwodowej techniką *nested*-PCR. Integralną częścią postępowania diagnostycznego jest także ocena molekularna materiału genetycznego pozyskanego z krwi obwodowej, z określeniem typu oraz liczby kopii transkryptu *BCR-ABL1* metodą ilościowej PCR. Niezależnie należy ocenić wielkość śledziony w badaniu przedmiotowym i badaniach obrazowych (ultrasonografia i/lub tomografia komputerowa). Przedstawiona strategia umożliwia nie tylko potwierdzenie rozpoznania CML, ale także ustalenie fazy choroby oraz prognozowanie jej przebiegu.

Różnicowanie

Diagnostyka różnicowa CML obejmuje przede wszystkim inne MPN oraz nowotwory mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne (MDS/MPN, *myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms*), w tym przewlekłą białaczkę mielomonocytową, atypową przewlekłą białaczkę szpikową *BCR-ABL1*(-), młodzieńczą białaczkę mielomonocytową oraz nieklasyfikowalne MDS/MPN (MDS/MPN U, *myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms, unclassifiable*). O rozpoznaniu decyduje badanie cytogenetyczne wykazujące obecność chromosomu Ph, uzupełnione badaniem molekularnym wykazującym obecność transkryptu *BCR-ABL1* (patrz rozdział *Klasyfikacja i kryteria diagnostyczne nowotworów układu krwiotwórczego*).

Ocena stopnia zaawansowania

Do rozpoznania CP konieczne jest spełnienie kryteriów diagnostycznych CML podanych wcześniej i wykluczenie AP lub BP, których kryteria diagnostyczne przedstawiono w tabeli 12.

Czynniki rokownicze

Przewidzenie ryzyka niepomyślnego przebiegu CML umożliwiają opracowane modele prognostyczne, w tym Sokala lub Hasforda. W przypadku wskaźnika Sokala możliwa jest identyfikacja 3 grup ryzyka: 1) niskiego (wskaźnik < 0,8); 2) pośredniego (wskaźnik 0,8–1,2); 3) wysokiego (wskaźnik > 1,2). Analogiczne wartości dla wskaźnika Hasforda wynoszą 780 lub mniej, 781–1480 oraz powyżej 1480. Ich formuła uwzględnia odsetek komórek blastycznych, liczbę eozynofili i bazofili we krwi, wielkość śledziony, liczbę płytek krwi oraz wiek chorego. Można je obliczyć za pomocą kalkulatora zamieszczonego na oficjalnej stronie *European LeukemiaNet* (ELN): http://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/cml_score.

Wskaźnik Sokala został opracowany do określenia ryzyka niepomyślnego przebiegu CML u chorych leczonych busulfanem i hydroksymocznikiem, a wskaźnik Hasforda — u chorych poddanych terapii za pomocą interferonu α . Okazało się, że ich zastosowanie w przypadku chorych leczonych imatynibem (IM) ma także duże znaczenie praktyczne, umożliwia bowiem identyfikację pacjentów wysokiego ryzyka niepowodzenia terapii za pomocą inhibitorów kinaz tyrozynowych (TKI, *tyrosine kinase inhibitors*).

Ostatnio na podstawie analizy przebiegu leczenia za pomocą TKI u nowo rozpoznanych chorych w CP CML, opracowano nowy wskaźnik prognostyczny — EUTOS. Jego formuła opiera się na pomiarze liczby bazofili we krwi oraz ocenie stopnia powiększenia śledziony w badaniu przedmiotowym (liczba bazofili we krwi obwodowej w % × maksymalna wielkość powiększenia śledziony poniżej łuku żebrowego w cm). Stosując wskaźnik EUTOS, można wyodrębnić 2 grupy chorych — o niskim i wysokim ryzyku niepomyślnego przebiegu choroby (wartość odcięcia odpowiednio < 87 i ≥ 87). Aktualnie oceniana jest jego przydatność w codziennej praktyce klinicznej u pacjentów leczonych TKI.

Przewidzenie dalszego przebiegu choroby jest również możliwe na podstawie analizy retrospektywnej dynamiki uzyskiwania odpowiedzi hematologicznej, cytogenetycznej i molekularnej w trakcie terapii za pomocą TKI. Dostępne dane potwierdzają korzystny wpływ szybkiego uzyskania odpowiedzi cytogenetycznej oraz głębokiej odpowiedzi molekularnej [redukcja liczby kopii transkryptu *BCR-ABL1* $> 4 \log$ w skali IS (*International Score*)] na całkowite przeżycie (OS, *overall survival*) i przeżycie wolne od progresji (PFS, *progression-free survival*).

Kryteria odpowiedzi na leczenie

Ocena odpowiedzi na leczenie chorych na CML powinna obejmować odpowiedź hematologiczną (tab. 14), cytogenetyczną (tab. 15) i molekularną (tab. 16). Według kryteriów zaproponowanych w 2009 roku przez ELN zastosowanie TKI w pierwszej linii leczenia powinno doprowadzić do uzyskania całkowitej remisji hematologicznej (CHR, *complete hematologic response*),

Tabela 14. Kryteria rozpoznania całkowitej i częściowej odpowiedzi hematologicznej u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową

Odpowiedź	Kryteria
Całkowita hematologiczna	Całkowita normalizacja morfologii krwi, liczba krwinek białych $< 10 \text{ g/l}$, liczba płytek $< 450 \text{ g/l}$, nieobecność niedojrzałych komórek w rozmazie krwi obwodowej, prawidłowa wielkość śledziony
Częściowa hematologiczna	Podobnie jak w całkowitej odpowiedzi hematologicznej, ale obecne niedojrzałe komórki w rozmazie krwi, liczba płytek $< 50\%$ wartości przed leczeniem (jednak nadal $> 450 \text{ g/l}$), splenomegalia obecna, ale stopień powiększenia śledziony $< 50\%$ wartości przed leczeniem

Tabela 15. Kryteria rozpoznania poszczególnych rodzajów odpowiedzi cytogenetycznej u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową

Jakość odpowiedzi cytogenetycznej	Przyjęty skrót	Definicja
Całkowita	CCyR	Nieobecność metafaz Ph+ (0%)
Większa*	MCyR	0–35% metafaz Ph+
Mniejsza	mCyR	36–65% metafaz Ph+
Minimalna	minCyR	66–95% metafaz Ph+
Brak odpowiedzi	noCy	$> 95\%$ metafaz Ph+

*Odpowiedź cytogenetyczna większa (MCyR) obejmuje odpowiedź cytogenetyczną całkowitą (0% metafaz Ph+) oraz odpowiedź cytogenetyczną częściową (PCyR) z liczbą metafaz Ph+ od 1% do 35%

całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej (CCyR, *complete cytogenetic response*) oraz większej odpowiedzi molekularnej (MMoR, *major molecular response*) odpowiednio po 3, 12 i 18 miesiącach terapii.

Wkrótce zauważono jednak, że chorzy z suboptymalną odpowiedzią na leczenie pierwszej linii rokują równie źle jak pacjenci z niepowodzeniem terapii za pomocą TKI. Dotyczy to szczególnie osób bez odpowiedzi cytogenetycznej po 3 miesiącach i z mniej niż całkowitą odpowiedzią cytogenetyczną (CCyR) po 12 miesiącach leczenia. Spostrzeżenia te stały się przyczynkiem do podjęcia prób opracowania nowych kryteriów odpowiedzi na leczenie u chorych otrzymujących TKI. Potrzebę ich wypracowania wymusiły także wyniki stosowania TKI II generacji, w tym dazatynibu (DAZA) i nilotynibu (NILO), w pierwszej linii leczenia chorych na CML. Zauważono, że przebieg i wyniki odległe terapii są uzależnione od dynamiki odpowiedzi na leczenie w pierwszych 3 miesiącach. I tak, PFS i OS okazały się wyraźnie lepsze w grupie chorych z redukcją liczby kopii transkryptu *BCR-ABL1* poniżej 10% po 3 miesiącach leczenia za pomocą TKI. Istotne znaczenie miało także szybsze niż zakładano w kryteriach ELN z 2009 roku uzyskanie większej odpowiedzi cytogenetycznej (MCyR, *major cytogenetic response*) i CCyR.

W czerwcu 2013 roku ukazały się nowe zalecenia dotyczące monitorowania odpowiedzi na leczenie za pomocą TKI. Zgodnie z przewidywaniami kluczową okazała się odpowiedź po 3 pierwszych miesiącach leczenia i redukcja poziomu transkryptu *BCR-ABL1* IS poniżej 10% i/lub zmniejszenie ilości metafaz w hodowli komórek szpiku zawierających t(9;22) do wartości nie większej niż 35%. Nieuzyskanie podanych wyżej wartości po 3 miesiącach terapii TKI stanowi ostrzeżenie, a po 6 miesiącach jest równoznaczne z rozpoznaniem niepowodzenia terapii (tab. 16).

Leczenie

Rozpoczynając leczenie chorych na CML, należy pamiętać, że aktualnie w pierwszej linii leczenia można zastosować IM, DAZA lub NILO. Decyzję dotyczącą wyboru konkretnego leku należy podejmować na podstawie oceny stanu biologicznego pacjenta, ryzyka niepomyślnego przebiegu choroby oraz obecności chorób współwystępujących. W zależności od fazy choroby rekomenduje się stosowanie odmiennych dawek leków. I tak, u chorych w CP zalecaną dawką IM jest 400 mg doustnie w jednej dawce dobowej. W przypadku DAZA lek należy stosować w jednorazowej dawce dobowej 100 mg doustnie. Zalecaną dawką NILO w tej grupie pacjentów jest 600 mg/dobę w 2 dawkach podzielonych (tab. 17).

U chorych w AP zalecaną dawką początkową IM jest 600 mg/dobę. W przypadku NILO należy stosować 800 mg/dobę w 2 dawkach podzielonych. Zalecaną dawką DAZA w tej grupie pacjentów jest 140 mg/dobę w jednej dawce doustnie. U chorych w BP zaleca się stosowanie IM lub DAZA w dawce odpowiednio 2 × 400 mg/dobę oraz 1 × 140 mg/dobę. U niektórych chorych można rozważyć łączne zastosowanie z TKI chemioterapii podobnej do wykorzystywanej w leczeniu ostrej białaczki szpikowej lub ostrej białaczki limfoblastycznej, w zależności od typu przełomu blastycznego CML (patrz rozdziały *Ostra białaczka szpikowa*, *Ostre białaczki limfoblastyczne i chłoniaki limfoblastyczne*). W każdym z wymienionych przypadków, zarówno w fazie AP, jak i BP, po uzyskaniu poprawy hematologicznej i cytogenetycznej należy rozważyć allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) od zgodnego w układzie HLA dawcy rodzinnego lub niespokrewnionego.

Tabela 16. Zaproponowane przez *European LeukemiaNet* w 2013 roku kryteria oceny odpowiedzi na leczenie za pomocą inhibitorów kinaz tyrozynowych (imatynib, dazatynib lub nilotynib) u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową

Czas	Odpowiedź optymalna	Ostrzeżenie	Niepowodzenie
Wyjściowo	Nd	Wysokie ryzyko CCA/Ph+ (<i>major route</i>)	Nd
3. miesiąc	$BCR-ABL1 \leq 10\%$ i/lub Ph+ $\leq 35\%$	$BCR-ABL1 > 10\%$ i/lub Ph+ 36–95%	Bez CHR i/lub Ph+ $> 95\%$
6. miesiąc	$BCR-ABL1 < 1\%$ i/lub Ph+ 0%	$BCR-ABL1$ 1–10% i/lub Ph+ 1–35%	$BCR-ABL1 > 10\%$ i/lub Ph+ $> 35\%$
12. miesiąc	$BCR-ABL1 \leq 0,1\%$	$BCR-ABL1$ między 0,1% a 1%	$BCR-ABL1 > 1\%$ i/lub Ph+ $> 0\%$
I następnie	$BCR-ABL1 \leq 0,1\%$	CCA/Ph- (-7 lub 7q-)	Utrata CHR Utrata CCyR Potwierdzona utrata MMolR Mutacje CCA/Ph+

Nd — nie dotyczy; CCA/Ph+ — klonalne zaburzenia cytogenetyczne w klonie komórek Ph+; CCA/Ph- — klonalne zaburzenia cytogenetyczne w klonie komórek Ph-; CHR — całkowita odpowiedź hematologiczna; CCyR — całkowita odpowiedź cytogenetyczna; MMolR — większa odpowiedź molekularna; *major route* — aberracje cytogenetyczne (wg częstości występowania) o typie:

+8,
+der(22)t(9;22)(q34;q11),
+8,i(17)(q10),
ider(22)(q10)t(9;22)(q34;q11),
+8, i(17)(q10), +der(22)t(9;22)(q34;q11),
+8,+8, i(17)(q10),+19,+der(22)t(9;22)(q34;q11),
i dic der(22)(q11)t(9;22)(q34;q11),
-14, i(17)(q10),-18,
inne rzadko występujące zaburzenia +3, +8, +13, +14, +18, +19, +21, der(22)t(9;22)(q34;q11)

Niemożliwość uzyskania odpowiedzi terapeutycznej u chorych leczonych w pierwszej linii za pomocą wymienionych leków określa się mianem oporności pierwotnej. Oporność na TKI może się także pojawić u chorych, u których po podaniu tych leków uzyskano określoną odpowiedź na leczenie, na przykład hematologiczną, cytogenetyczną lub molekularną, a następnie ją utraciono (oporność wtórna). Przyczyną wystąpienia oporności na TKI mogą być defekty molekularne w obrębie domeny kinazowej BCR-ABL1 utrudniające wytworzenie wiązań(-nia) z cząsteczką leku lub prowadzące do utrwalenia aktywnej konformacji kinazy. Przełamanie oporności na IM stało się możliwe dzięki opracowaniu leków II generacji lepiej strukturalnie dopasowanych do budowy kinazy lub o odmiennym mechanizmie działania. Zarówno NILO, jak i DAZA hamują zależną od ATP fosforylację większości z mutantów *BCR-ABL1*, z wyjątkiem T315I. Mutacja ta dotyczy regionu bezpośrednio odpowiedzialnego za wiązanie IM, a podstawienie treoniny w pozycji 315. izoleucyną uniemożliwia powstanie stabilizującego wiązania wodorowego z grupą aminową inhibitora. Jednym z bardziej obiecujących leków w terapii pacjentów z mutacją T315I jest TKI III generacji — ponatynib (AP24534, Ariad Pharmaceuticals). Obecnie lek ten jest w II fazie badań klinicznych.

Tabela 17. Rekomendowany algorytm leczenia chorych na przewlekłą białaczkę szpikową według *National Comprehensive Cancer Network* (v. 4.2013)

Czas trwania leczenia	Odpowiedź	Zalecenia
3. miesiąc	<i>BCR-ABL1/ABL</i> ≤ 10% (IS) lub PCyR	Kontynuuj podawanie tego samego TKI w tej samej dawce (imatynib lub nilotynib, lub dazatynib)
	<i>BCR-ABL1/ABL</i> > 10% (IS) lub < PCyR*. **	Zmień na alternatywny TKI (inny niż imatynib) i Oceń możliwość wykonania allo-HSCT w zależności od odpowiedzi na TKI w drugiej linii terapii lub Rozważ leczenie w ramach próby klinicznej
12. miesiąc	CCyR	Kontynuuj podawanie tego samego TKI w tej samej dawce
	PCyR*. **	Zmień na alternatywny TKI inny niż imatynib (postępowanie preferowane) lub Kontynuuj podawanie tego samego TKI w tej samej dawce lub Eskaluj dawkę imatynibu do maks. 800 mg/d., jeśli występuje dobra tolerancja (jeżeli chory nie jest kandydatem do terapii dazatynibem, nilotynibem, bosutynibem, ponatynibem lub omacetaksyną)
	Odpowiedź cytogenetyczna mniejsza lub bez odpowiedzi cytogenetycznej*. **	Zmień na alternatywny TKI inny niż imatynib (postępowanie preferowane) i Oceń możliwość wykonania allo-HSCT w zależności od odpowiedzi na TKI w drugiej linii terapii lub Rozważ leczenie w ramach próby klinicznej
	Wznowa cytogenetyczna*. **	Zmień na alternatywny TKI inny niż imatynib (postępowanie preferowane) lub Eskaluj dawkę imatynibu do maks. 800 mg/d., jeśli występuje dobra tolerancja (jeśli chory nie jest kandydatem do terapii dazatynibem, nilotynibem, bosutynibem, ponatynibem lub omacetaksyną) i Oceń możliwość wykonania allo-HSCT w zależności od odpowiedzi na terapię drugiej linii lub Rozważ leczenie w ramach próby klinicznej
18. miesiąc	CCyR	Kontynuuj podawanie tego samego TKI w tej samej dawce
	PCyR*. ** lub wznowa cytogenetyczna*. **	Zmień na alternatywny TKI inny niż imatynib (postępowanie preferowane) i Oceń możliwość wykonania allo-HSCT w zależności od odpowiedzi na drugą linię terapii lub Rozważ leczenie w ramach próby klinicznej

*U chorych z nieadekwatną odpowiedzią przed zmianą terapii zalecana jest kontrola interakcji lekowych i przestrzegania zaleceń lekarskich; **rozważ ocenę obecności mutacji KD *BCR-ABL1*

allo-HSCT — allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; CCyR — całkowita odpowiedź cytogenetyczna; IS — skala międzynarodowa; PCyR — częściowa odpowiedź cytogenetyczna; TKI — inhibitor kinaz tyrozynowych

Innym lekiem wykazującym skuteczność u części chorych z mutacją T315I jest omacetaksyna — półsyntetyczna pochodna alkaloidu homoharringtoniny.

Tabela 18. Zalecane postępowanie w przypadku stwierdzenia obecności mutacji domeny kinazowej genu *BCR-ABL1* według *National Comprehensive Cancer Network* (v. 4.2013)

Mutacja	Postępowanie
T315I	Ponatinib (preferowany) lub omacetaksyna, rozważ wykonanie HSCT lub udział w badaniu klinicznym
V299L	Rozważ zastosowanie ponatinibu, nilotinibu lub omacetaksyny
T315A	Rozważ zastosowanie ponatinibu, nilotinibu, imatinibu, bosutynibu lub omacetaksyny
F317L/V/I/C	Rozważ zastosowanie ponatinibu, nilotinibu, bosutynibu lub omacetaksyny
Y253H, E255K/V, F359V/C/I	Rozważ zastosowanie ponatinibu, dazatynibu, bosutynibu lub omacetaksyny
Każda inna mutacja	Rozważ zastosowanie ponatinibu, dużych dawek imatinibu, dazatynibu, nilotinibu, bosutynibu lub omacetaksyny

HSCT — przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych

W przypadku stwierdzenia obecności mutacji *BCR-ABL1* należy odpowiedzieć na pytanie, czy wykryta zmiana jest odpowiedzialna za niepowodzenie terapii za pomocą TKI. U chorych z niepowodzeniem terapii IM opisano bowiem zarówno występowanie mutacji typu *passenger*, nieistotnych z biologicznego punktu widzenia, jak i mutacji typu *driver*, prowadzących do przewagi proliferacyjnej klonu Ph+, wzrostu masy nowotworu i postępu zmian. Odpowiedź na to pytanie jest możliwa dzięki określeniu liczby kopii mutantu w odniesieniu do całkowitej liczby kopii onkogenu *BCR-ABL1* za pomocą między innymi allelospecyficznej reakcji PCR. Zalecane postępowanie w przypadku stwierdzenia obecności mutacji domeny kinazowej genu *BCR-ABL1* według *National Cancer Comprehensive Network* (NCCN) przedstawiono w tabeli 18.

Duże znaczenie przywiązuje się także do innych niż genetyczne mechanizmów odpowiedzialnych za oporność na TKI (oporność niemutacyjna). Okazało się, że u około 50% chorych z klinicznymi objawami oporności na TKI nie stwierdza się obecności mutacji genu *BCR-ABL1*. I tak, wśród możliwych przyczyn odpowiedzialnych za oporność niemutacyjną wymienia się między innymi upośledzenie biodostępności leku, obniżenie/wzrost stężenia białek wiążących lek (AGP, kwaśna α -1 glikoproteina), obecność indywidualnych różnic w stężeniu leku we krwi po podaniu standardowej dawki, indywidualne różnice w zakresie dokomórkowego transportu (hOCT-1, *human organic cation transporter type 1*). Do innych możliwych mechanizmów odpowiedzialnych za oporność niemutacyjną zalicza się nadekspresję COX-2 oraz genu MDR-1, niezależną od *BCR-ABL1* aktywację kinaz Lyn oraz aktywację szlaku sygnałowego poprzez kinazy SRC.

Aktualne rekomendacje dotyczące postępowania w przypadkach niepowodzenia terapii za pomocą IM obejmują: analizę biodostępności leku (pomiar stężenia leku we krwi), ocenę zgodności dawki zaleconej przez lekarza z dawką leku rzeczywiście przyjmowaną przez pacjenta (*compliance, adherence*), obecności chorób współwystępujących, charakteru odpowiedzi na IM (nietolerancja, niepowodzenie) oraz analizę obecności mutacji domeny kinazowej *BCR-ABL1*.

Tabela 19. Harmonogram wykonywania badań laboratoryjnych służących ocenie odpowiedzi na leczenie u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową zaproponowany przez *National Comprehensive Cancer Network* (v. 4.2013)

Test	Zalecany czas wykonania
Cytogenetyka komórek szpiku	Przy rozpoznaniu w celu określenia fazy choroby. Jeśli pobranie komórek szpiku nie jest możliwe, to dopuszcza się możliwość ustalenia rozpoznania na podstawie badania techniką FISH z użyciem podwójnych sond wykrywających geny <i>BCR</i> i <i>ABL</i> w komórkach jądrzastych krwi obwodowej Po 3 miesiącach od początku leczenia, jeśli ocena za pomocą Q-PCR z użyciem IS nie jest możliwa Po 12 miesiącach od rozpoczęcia terapii, jeśli do tego czasu nie osiągnięto CCyR lub MMoIR Po 18 miesiącach leczenia, jeśli dotychczas nie osiągnięto MMoIR i nie uzyskano CCyR po 12 miesiącach terapii W przypadku wzrostu poziomu transkryptu <i>BCR-ABL1/ABL</i> (o min. 1 log) u osób bez MMoIR
Ilościowy RT-PCR (Q-PCR)	Przy rozpoznaniu Co 3 miesiące, jeśli chory odpowiada na leczenie. W przypadku osiągnięcia CCyR co 3 miesiące przez 3 lata, a następnie co 3–6 miesięcy Z częstotnością co 1–3 miesięcy u chorych z MMoIR w przypadku wzrostu poziomu transkryptu <i>BCR-ABL1/ABL</i> o 1 log

CCyR — całkowita odpowiedź cytogenetyczna; FISH — fluorescencyjna hybrydyzacja *in situ*; IS — skala międzynarodowa; MMoIR — większa odpowiedź molekularna; Q-PCR — ilościowy PCR; RT-PCR — reakcja PCR z zastosowaniem odwrotnej transkrypcji; 1 log — 10-krotny

Monitorowanie odpowiedzi na leczenie

Ostatnio zaproponowano nieco odmienne podejście do monitorowania odpowiedzi na TKI u chorych na CML. Najogólniej, zmierza ono do wcześniejszego podejmowania decyzji o niepowodzeniu terapii. Podstawą zmiany dotychczasowego sposobu postępowania było stwierdzenie odmiennego przebiegu choroby u chorych z nieadekwatną odpowiedzią początkową na TKI. Wykazano bowiem, że chorzy bez redukcji liczby kopii transkryptu *BCR-ABL1/ABL* o 10% lub mniej (IS) po 3 miesiącach oraz ci, którzy nie osiągają CCyR po 12 miesiącach leczenia, rokują znacznie gorzej niż pacjenci, którzy osiągają te cele w zamierzonym czasie (tab. 16). Z tego powodu wczesna zmiana sposobu dotychczasowego leczenia może poprawić PFS i OS.

Monitorowanie odpowiedzi na zastosowane leczenie u chorych na CML opiera się na ocenie stopnia redukcji liczby metafaz Ph+ w hodowli komórek szpiku, a także pomiarze liczby kopii transkryptu *BCR-ABL1* wystandaryzowaną metodą ilościowej PCR w czasie rzeczywistym (RQ-PCR). Zaproponowane w 2013 roku przez NCCN kryteria oceny odpowiedzi na TKI oraz harmonogram wykonywania badań służących monitorowaniu odpowiedzi na leczenie przedstawiono w tabeli 19.

U części chorych na CML początkowa odpowiedź na TKI jest niezadowolająca. Jedną z możliwych przyczyn tej sytuacji jest obecność mutacji domeny kinazowej genu *BCR-ABL1*, zmniejszających lub znoszących wrażliwość na TKI. Wskazania do analizy w kierunku obecności mutacji onkogenu *BCR-ABL1* zaproponowane przez NCCN w 2013 roku przedstawiono w tabeli 20. Badanie w kierunku obecności mutacji domeny kinazowej *BCR-ABL1* w przypadku stosowania TKI

Tabela 20. Wskazania do wykonania badania w kierunku obecności mutacji domeny kinazowej genu *BCR-ABL1* u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową leczonych inhibitorem kinaz tyrozynowych według *National Comprehensive Cancer Network (v. 4.2013)*

1. Faza przewlekła
 - U chorych z nieadekwatną odpowiedzią początkową (niepowodzenie w zakresie uzyskania PCyR lub $BCR-ABL1/ABL \leq 10\%$ (IS) po 3 miesiącach terapii, lub CCyR po 12 i 18 miesiącach leczenia)
 - W przypadkach utraty uzyskanej odpowiedzi (hematologicznej lub wznowy cytogenetycznej albo wzrostu liczby kopii transkryptu *BCR-ABL1/ABL* o 1 log lub utraty MMoIR)
2. Progresa choroby do fazy akceleracji lub fazy kryzy blastycznej

CCyR — całkowita odpowiedź cytogenetyczna; MMoIR — większa odpowiedź molekularna; PCyR — częściowa odpowiedź cytogenetyczna; 1 log — 10-krotny

Tabela 21. Postępowanie w przypadku stwierdzenia nietolerancji, odpowiedzi suboptymalnej, niepowodzenia terapii lub obecności objawów ostrzegawczych u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej leczonych imatynibem według zaleceń *European LeukemiaNet z 2009 roku*

Odpowiedź	Druga linia leczenia	Trzecia linia leczenia
Nietolerancja	1. Nilotynib, dazatynib	
Odpowiedź suboptymalna	1. Imatynib 600 lub 800 mg 2. Nilotynib, dazatynib 3. Skontroluj przestrzeganie zaleceń lekarskich	1. Kontynuuj nilotynib lub dazatynib 2. allo-HSCT w przypadku występowania objawów ostrzegawczych (przed wystąpieniem oporności hematologicznej, nabyciem mutacji) i jeśli ryzyko transplantacyjne według EBMT $\leq 2^*$
Niepowodzenie	1. Nilotynib, dazatynib lub 2. allo-HSCT u chorych z objawami progresji lub z obecną mutacją T315I 3. Skontroluj przestrzeganie zaleceń lekarskich	1. allo-HSCT
Obecność objawów ostrzegawczych	1. Kontynuuj imatynib 400 mg/d. 2. Obserwuj 3. Skontroluj przestrzeganie zaleceń lekarskich	

*Ryzyko transplantacyjne wg EBMT: 1) dawca: rodzeństwo — 0, dawca niespokrewniony — 1; 2) zaawansowanie choroby: pierwsza faza przewlekła — 0, akceleracja — 1, inne — 2; 3) wiek chorego (biorycy): < 20 lat — 0, 20–40 lat — 1, > 40 lat — 2; 4) kombinacja płci biorycy/dawcy: męczyzna biorca/kobieta dawca — 0, inne kombinacje — 1; 5) czas od rozpoznania: ≤ 12 miesięcy — 0, > 12 miesięcy — 1
allo-HSCT — allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; EBMT — *European Group for Blood and Marrow Transplantation*

II generacji w drugiej linii leczenia należy wykonać u wszystkich chorych z utrzymującą się stale liczbą kopii *BCR-ABL1* powyżej 10% IS. Wskazaniem do badania jest także niemożność uzyskania MCyR. W przypadkach z liczbą kopii transkryptu *BCR-ABL1* poniżej 10% IS analizę można także wykonać w sytuacji istotnego wzrostu liczby kopii (0,5 log). Nieznacznie różniące się zasady kontroli odpowiedzi na leczenie zaproponowano w przypadku chorych na CML nietolerujących lub opornych na IM i zakwalifikowanych do terapii drugiej linii za pomocą inhibitorów II generacji (tab. 21).

Rokowanie

Przed wprowadzeniem do leczenia TKI u chorych na CML w przebiegu choroby u większości osób można było wyodrębnić 3 następujące po sobie fazy: CP (o średnim czasie trwania 3–5 lat), AP (9–12 miesięcy) i BP (3–6 miesięcy), z medianą czasu przeżycia chorych wynoszącą około 3–4 lat. W części przypadków obserwowano bezpośrednie przejście z CP do BP. U chorych leczonych TKI, niezależnie od fazy choroby, szybko dochodzi do eliminacji klonów komórkowych z obecną t(9;22), co w większości przypadków przekłada się na bezobjawowy przebieg schorzenia, dłuższe OS oraz mniejszą częstość transformacji CP do AP/BP. Od czasu zastosowania TKI mediana czasu przeżycia chorych na CML nie została osiągnięta i z pewnością będzie wynosić nie mniej niż kilkanaście lat.

U chorych odpowiadających na leczenie TKI szybko dochodzi do ustępowania objawów choroby, a następnie w kolejnych oznaczeniach do wyraźnego spadku liczby kopii transkryptu *BCR-ABL1*. Pomimo tego nawet po 7–8 latach leczenia u części chorych można wykazać jego obecność we krwi techniką gniazdowej PCR oraz obecność genu Ph+ w hodowli komórek progenitorowych szpiku CD34+. Postuluje się, że ich przetrwanie może być przyczyną wznowy choroby po zaprzestaniu leczenia, nawet u pacjentów z nieobecnym transkrytem *BCR-ABL1* w gniazdowej PCR. Wyniki badań przeprowadzonych w ostatnich latach wskazują, że u chorych na CML białaczkowe komórki macierzyste pnia (LSC, *leukemic stem cells*) nie są wrażliwe na hamujące działanie dotychczas stosowanych TKI. Co więcej, wydaje się, że ich przeżycie jest niezależne od sygnałów przekazywanych za pośrednictwem *BCR-ABL1*. Dlatego w przyszłych strategiach terapii CML powinno się uwzględnić leki wykazujące zdolność eliminacji tej puli komórek.

Odmiernym zagadnieniem jest przebieg choroby u chorych na CML poddanych allo-HSCT, które jest leczeniem z wyboru u osób wykazujących oporność na TKI. Przeprowadzenie allo-HSCT w tej grupie chorych umożliwia uzyskanie wieloletnich przeżyć bez wznowy choroby. Trzeba jednak pamiętać, że 5-letnie OS jest wyraźnie niższe niż u chorych leczonych za pomocą TKI (60% vs. 90%). Możliwy jest także nawrót choroby po allo-HSCT. Skumulowana częstość wznów po 15 latach wynosi 8%, a w przypadku dawcy niespokrewnionego — 2%. W ocenie szans na uzyskanie wyleczenia i/lub długotrwałego przeżycia należy także uwzględnić śmiertelność okołoprzeszczepową, ryzyko transplantacyjne według EBMT (*European Group for Blood and Marrow Transplantation*) oraz jakość życia po allo-HSCT, często obniżoną wskutek występowania objawów choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (tab. 21).

Zalecane piśmiennictwo

- Apperley J.F. Part I: mechanisms of resistance to imatinib in chronic myeloid leukaemia. *Lancet Oncol.* 2007; 8: 1018–1029.
- Apperley J.F. Part II: management of resistance to imatinib in chronic myeloid leukaemia. *Lancet Oncol.* 2007; 8: 1116–1128.
- Baccarani M., Deininger M.W., Rosti G. i wsp. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* 2013-05-501569; published ahead of print June 26, 2013, doi:10.1182/blood-2013-05-501569.
- Bartram C.R., de Klein A., Hagemeijer A. i wsp. Translocation of c-abl oncogene correlates with the presence of a Philadelphia chromosome in chronic myelocytic leukemia. *Nature* 1983; 306: 277–280.
- Cortes J., O'Brien S., Kantarjian H. Discontinuation of imatinib therapy after achieving a molecular response. *Blood* 2004; 104: 2204–2205.
- Deininger M., Buchdunger E., Druker B.J. The development of imatinib as a therapeutic agent for chronic myeloid leukemia. *Blood* 2005; 105: 2640–2653.
- Hochhaus A., Druker B., Sawyers C. i wsp. Favorable long-term follow-up results over 6 years for response, survival, and safety with imatinib mesylate therapy in chronic-phase myeloid leukemia after failure of interferon- α treatment. *Blood* 2008; 111: 1039–1043.

- Hochhaus A., Erben P., Ernst T., Mueller M.C. Resistance to targeted therapy in chronic myelogenous leukemia. *Semin. Hematol.* 2007; 44: 15–24.
- Kantarjian H.M., Hochhaus A., Saglio G. i wsp. Nilotinib versus imatinib for the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase, Philadelphia chromosome-positive, chronic myeloid leukaemia: 24-month minimum follow-up of the phase 3 randomised ENESTnd trial. *Lancet Oncol.* 2011; 12: 841–851.
- Kantarjian H.M., Sawyers C., Hochhaus A. i wsp. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2002; 436: 645–653.
- Kantarjian H.M., Shah N.P., Cortes J.E. i wsp. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood* 2012; 119: 1123–1129.
- Lewandowski K. Zależność pomiędzy wynikami terapii a przyjętymi kryteriami oceny czasu przeżycia wolnego od progresji choroby i czasu wolnego od zdarzeń — analiza na podstawie wyników stosowania inhibitorów kinazy tyrozynowej u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową. *Hematologia* 2011; 2: 99–104.
- Marin D., Goldman J.M., Olavarria E., Apperley J.F. Transient benefit only from increasing the imatinib dose in CML patients who do not achieve complete cytogenetic remissions on conventional doses. *Blood* 2003; 102: 2702–2703.
- O'Brien S.G., Guilhot F., Larson R.A. i wsp. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 994–1004.
- Prejzner W. Przestrzeganie zaleceń lekarskich w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej. *Hematologia* 2010; 3: 239–243.
- Redaelli S., Piazza R., Rostagno R. i wsp. Activity of bosutinib, dasatinib, and nilotinib against 18 imatinib-resistant BCR/ABL mutants. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 469–471.
- Ren R. Mechanisms of BCR-ABL in the pathogenesis of chronic myelogenous leukaemia. *Nat. Rev. Cancer* 2005; 5: 172–183.
- Rowley J.D. A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature* 1973; 243: 290–293.
- Sacha T. Czy możliwa jest dalsza poprawa wyników leczenia pierwszego wyboru przewlekłej białaczki szpikowej w fazie przewlekłej? *Hematologia* 2013; 1: 1–6.
- Sacha T., Foryciarz K. Diagnostyka i ocena skuteczności leczenia przewlekłej białaczki szpikowej. *Hematologia* 2010; 3: 219–228.
- Sacha T., Skotnicki A. Leczenie pierwszego rzutu przewlekłej białaczki szpikowej inhibitorami kinazy tyrozynowej II generacji: droga do wyleczenia? *Hematologia* 2011; 3: 215–219.
- Saglio G., Kim D.W., Issaragrisil S. i wsp. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 2251–2259.
- Skotnicki A., Sacha T., Foryciarz K. Zastosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej w leczeniu drugiej linii u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową. *Hematologia* 2010; 3: 229–238.
- Swerdlow S., Campo E., Harris N. i wsp. (red.). WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC Press, Lyon 2008.
- Zołnierowicz J., Kawiak J., Hoser G. Patogeneza przewlekłej białaczki szpikowej — od genu do terapii celowanej. *Hematologia* 2010; 3: 195–218.