

Chronická myeloidná leukémia a jej liečba na prípade pacientky s opakovanou intoleranciou inhibítorov tyrozínkinázy

MUDr. Radoslav Greksák, PhD.

Oddelenie onkologickej hematológie I., Národný onkologický ústav, Bratislava

Úvod: Chronická myeloidná leukémia (CML) je charakterizovaná cytogenetickou translokáciou medzi 9 a 22 chromozómom t(9;22), čím vzniká tzv. Filadelfský chromozóm s fúznym génom *BCR/ABL*. Proteínovým produktom tohto génu býva najčastejšie p210 s tyrozínkinázovou aktivitou, ktorá je zodpovedná za rozvoj choroby. Inhibíciou tejto aktivity na molekulárnej úrovni je možné dosiahnuť kompletne hematologické a dlhodobé cytogenetické remisie CML, často s poklesom transkriptu o 4,5 až 5 log, s dlhodobým prežívaním pacientov. Inhibítory tyrozínkinázy (TKI) sa odlišujú väčšinou dobre tolerovaným spektrom vedľajších účinkov oproti liečbe v minulosti (interferón-alfa, cytarabín, alogénna transplantácia hematopoetickými bunkami). Navyše ide o perorálnu liečbu, čím sa zlepšili kompliance a kvalita života pacientov.

Cieľ: Cieľom kazuistiky je sledovanie efektivity a vedľajších špecifických i pridružených nežiaducich účinkov liečby v čase zavedenia inhibítorov tyrozínkinázy do medicínskej praxe, zmena liečebnej stratégie od interferónu-alfa s cytarabínom a sledovanie tolerance pri postupnej sekvenčnej liečbe tromi základnými TKI.

Prípad: Na prípade našej pacientky sme pozorovali účinnosť a toleranciu počas jednotlivých krokov liečby od počiatočnej cytoredukcie hydroxyureou, navodenie hematologickej remisie interferónom-alfa v kombinácii so subkutánnym cytarabínom, až po vystriedanie každého z troch základných inhibítorov tyrozínkinázovej aktivity pre intoleranciu, ale zároveň efektívnosť v podobe cytogenetickej odpovede na molekulárnej úrovni so záchytným cytogenetickým markerom na hranici detekcie.

Záver: Liečba novými cieľenými liekmi zo skupiny TKI dokázala svoju pretrvávajúcu účinnosť oproti historickému štandardu na báze interferónu-alfa s cytarabínom. Dlhodobá cytogenetická remisia, pri poklese transkriptu o 4,5 log, sa udržiava na liečbe TKI u našej pacientky už 17. rok. Počas liečby sa vyskytli pre TKI špecifické i rôzne pridružené komplikácie, ktoré nakoniec viedli pri vystupňovanej intolerancii k výmene jednotlivých liekov. Pacientka prešla liečbou imatinibom, dasatinibom a nakoniec nilotinibom, ktorý sa uplatnil nielen účinnosťou v podobe hlbokéj cytogenetickej remisie, ale aj vyhovujúcou toleranciou, ktorá umožnila pacientke pokračovať v dlhodobej liečbe.

Kľúčové slová: chronická myeloidná leukémia, inhibítory tyrozínkinázovej aktivity, vedľajšie účinky liečby, tolerancia liečby

Chronic myeloid leukemia and its treatment in patients with repeated intolerance of tyrosine kinase inhibitors

Introduction: Chronic myeloid leukemia (CML) is characterized by cytogenetic translocation between 9 and 22 chromosome t(9;22), resulting in Philadelphia chromosome with *BCR/ABL* fusion gene. The protein product of this gene is most commonly p210 with tyrosine kinase activity, which is responsible for disease development. By inhibiting this activity at the molecular level, complete haematological and long-term cytogenetic remissions of CML can often be achieved with a transcription decrease of 4,5 to 5 logs, with long-term survival of patients. Treatment with tyrosine kinase inhibitors (TKIs) is different with mostly well tolerated spectrum of side effects in opposite the abandoned treatment (interferon-alpha, cytarabine, allogeneic hematopoietic cell transplantation). In addition, it is an oral treatment which improves compliance, and quality of life for patients.

Purpose: The aim of the case report is to monitor the effectiveness and side-specific and associated adverse effects of treatment at the time of introduction of tyrosine kinase inhibitors into medical practice, the change of the treatment strategy from interferon-alpha with cytarabine, and to monitor tolerance for sequential treatment with all three basic TKIs.

Case: For our patient, we observed efficacy and tolerance during each treatment step from the initial cytoreduction of hydroxyurea, induction of haematological remission by interferon-alpha in combination with subcutaneous cytarabine, to treatment and subsequently substitution of each of the three basic tyrosine kinase inhibitors for intolerance, but with molecular cytogenetic response with cytogenetic marker capture at the detection limit.

Conclusion: Treatment with new targeted TKI drugs has demonstrated its ongoing efficacy over the historical interferon-alpha with cytarabine standard. In our patient the long-term cytogenetic remission with a transcript decrease of 4,5-log persists for 17 years on TKI treatment. Specific for TKI, as well as various associated complications and side-effects occurred during the course of treatment, which finally led to escalated intolerance and exchange of individual drugs. The patient underwent treatment with imatinib, dasatinib and finally nilotinib, which was not only effective, in the form of deep cytogenetic remission, but also a well tolerable allowed the patient to continue long-term treatment.

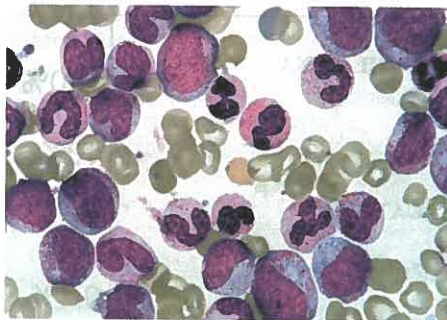
Key words: chronic myeloid leukemia, tyrosine-kinase activity inhibitors, side effects of treatment, treatment tolerance

Úvod

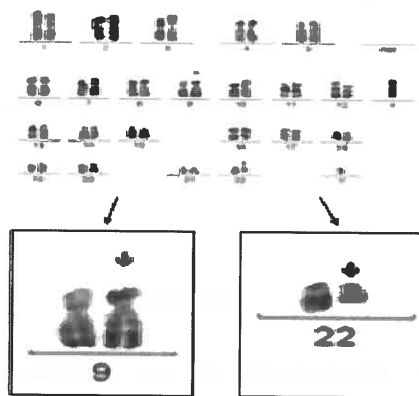
Chronická myeloidná leukémia (CML) predstavuje asi 15 % z leukémií dospelých populácií. Je chorobou najmä staršieho veku s mediánom 67 rokov, ale môže sa objaviť v každej vekovej skupine s miernou prevahou u mužov. Asi tretina až polovica pacientov nemusí mať spočiatku žiadne klinické príznaky a CML sa zistí náhodne pri vyšetrení krvného obrazu z iných príčin. U ostatných sú prvé príznaky nešpecifické a patrí k nim únavnosť, malátnosť, zvýšené teploty, potenie, chudnutie, prejavy anémie, krvácanie a tlak pod ľavým rebrovým oblúkom v dôsledku splenomegálie. Na diagnózu upozorní nález v krvnom obraze leukocytózou so zmožením vyzrievajúcich granulocytov (obrázok 1), trombocytóza, bazofília, eozinofília a splenomegália (1).

Dôkaz CML sa potvrdí punkciou kostnej drene (obrázok 2) a cytogenetickým vyšetrením. CML je charakteristická prítomnosťou Filadelfského chromozómu (Philadelphia chromosome, Ph+), ktorý vzniká translokáciou medzi 9 a 22 chromozómom t(9;22) (obrázok 3) a vedie k vytvoreniu fúzneho BCR/ABL génu, ktorého produktom je proteín bcr/abl (najčastejšie p210) s deregulovanou tyrozínkinázovou aktivitou zodpovednou nasledujúcou kaskádou dejov za rozvoj leukémie (obrázok 4). S príchodom liekov inhibujúcich tyrozínkinázovú aktivitu sa radikálne zmenil spôsob liečby tejto myeloproliferatívnej choroby. Kým v 90. rokoch minulého storočia bol štandardom liečby interferón-alfa spolu s nízkodávkovaným cytarabínom (Ara-C), s príchodom nového milénia ich nahradili perorálne inhibitory tyrozínkinázovej aktivity (TKI). Prvým inhibítorom proteínu p210 sa stal v klinickej praxi od roku 1998 imatinib, počet veľkých a kompletných molekulárnych odpovedí dosiahol 89,0 % a celkové prežítie po 10-ročnej liečbe predstavovalo 83 % liečených v chronickej fáze CML (obrázok 5, 6). V priebehu nasledujúcich rokov sa potvrdila bezpečnosť a efektívnosť imatinibu pri jeho dlhodobom užívaní (2, 3). V súčasnosti máme k dispozícii aj inhibitory tyrozínkinázovej aktivity (TKI) 2. a 3. generácie, medzi ktoré patrí dasatinib, nilotinib, bosutinib a ponatinib. Pred zavedením týchto liekov chronická fáza CML trvala len 4 až 5 rokov, včasne prechádzala

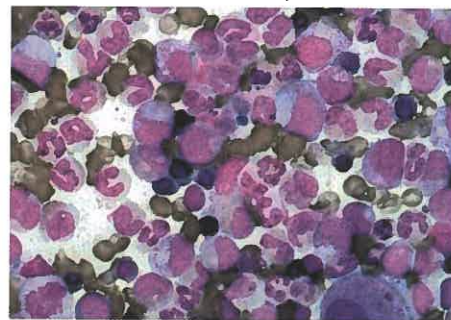
Obrázok 1. Chronická myeloidná leukémia, chronická fáza, náter periférnej krvi



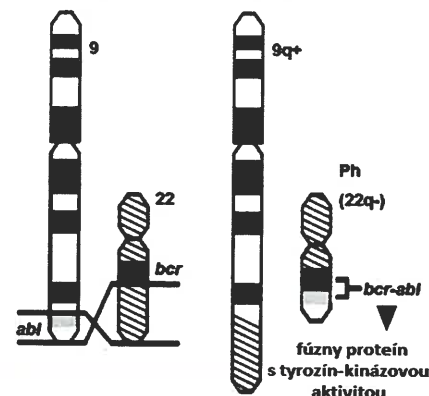
Obrázok 3. Karyotyp s Filadelfským chromozómom (Philadelphia chromosome, Ph+), translokáciou medzi 9 a 22 chromozómom t(9;22)



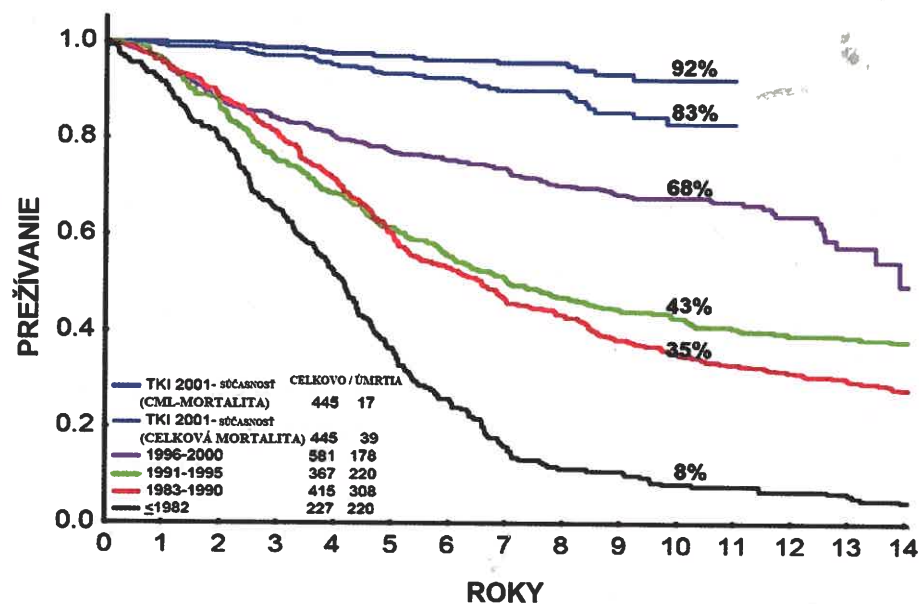
Obrázok 2. Chronická myeloidná leukémia, chronická fáza, aspirát kostnej drene



Obrázok 4. Translokáciou medzi 9 a 22 chromozómom t(9;22) vzniká fúzny gén BCR/ABL a jeho proteínový transkript bcr/abl



Obrázok 5. Prežítie pacientov pred zavedením imatinibu do klinickej praxe a po jeho zavedení



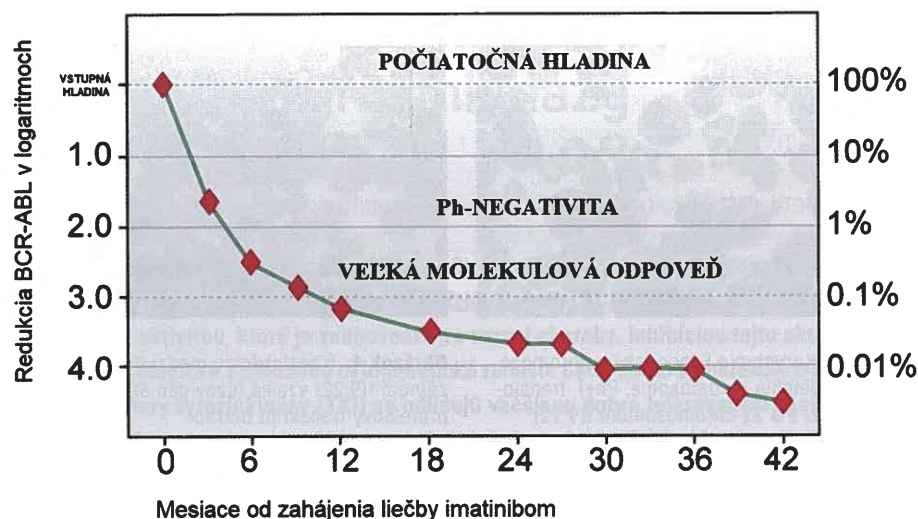
do akcelerovanej fázy s trvaním 6 až 9 mesiacov a terminálnej blastovej krízy, kedy po 3 až 6 mesiacoch pacienti zomierali. V tom období jediným spôsobom, ako zabezpečiť pre chorých dlhodobé prežitie, bola alogénna transplantácia kostnej drene s rizikovou peritransplantačnou morbiditou a mortalitou. Naša pacientka so svojou CML diagnózou v chronickej

fáze zažila „revolučné“ obdobie prechodu od liečby interferónom-alfa s Ara-C až po imatinib, dasatinib a nilotinib, ktorým je liečená doteraz.

Kazuistika

V čase prvých ťažkostí vtedy 43-ročná pacientka bola bez významnejšej komorbidity. Matka troch zdra-

Obrázok 6. Cytogenetická odpoveď na liečbu inhibítorom tyrozínkinázy s logaritmickým poklesom génu BCR/ABL



vých detí žijúca s manželom v spoločnej domácnosti prekonala len bežné detské ochorenia a v roku 1992 fraktúru ľavého femuru následkom úrazu. Jej otec zomrel ako 61-ročný na infarkt myokardu, matka vtedy žijúca bola bez onkologickej diagnózy. Nádorová choroba sa vyskytla u pacientkinho brata, ktorý zomrel na generalizovaný karcinóm žalúdka. U pacientky sa od Vianoc 2001 (12/2001) postupne v krátkom časovom úseku objavili nešpecifické príznaky ako prehlbujúca sa slabosť, zvýšená únavnosť a tvorba spontánnych hematómov a petéchií na koži, najmä dolných končatín, ale aj na rukách.

V krvnom obraze (KO) v 1/2002 bola zistená hyperleukocytóza s celkovým počtom leukocytov (Leu) $366,8 \times 10^9/l$, anémia ťažkého stupňa s hladinou hemoglobínu (Hb) 71 g/l a trombocytóza (Tr) $505 \times 10^9/l$ s klinickými známami trombocytopatie (početné petéchie). Morfológickým vyšetrením náteru periférnej krvi (PK) a kostnej drene (KD) bola stanovená diagnóza CML v chronickej fáze (CHF), potvrdená cytogenetickým vyšetrením s pozitivitou Filadelfského chromozómu (Ph+) s diagnostickou translokáciou t(9;22)(q34;q11) a nálezom fúzneho génu BCR/ABL major s transkriptným proteínom bcr/abl p210 (1). Ako prídavná chromozómová aberácia sa identifikovala trizómia 8 chromozómu (7). Pre nález anémie ťažkého stupňa pri novodiagnostikovanej CML s hladinou Hb 71 g/l a anemickým syndrómom bola nutná opakovaná opatrná hemosubsti-

túcia transfúziami erytrocytovej masy s následnou úpravou hladiny hemoglobínu. Pri hyperleukocytóze s počtom leukocytov $366,8 \times 10^9/l$ sa začala cytoredukcia inhibítorom ribonukleozidreduktázy hydroxyureou za súčasnej hydratácie, alkalizácie a aplikácie alopurinolu s postupnou úpravou počtu leukocytov. Pokles ich počtu na $250,7 \times 10^9/l$ sa pozoroval už druhý deň liečby a úprava do normálnych medzí po dvoch mesiacoch perorálnej ambulantnej terapie hydroxyureou.

Po redukcii počtu leukocytov do normy a vyrovnaní hladiny hemoglobínu transfúziami erytrocytovej masy bola v 4/2002 pri chronickej fáze CML začatá liečba interferónom-alfa spolu s nízko-dávkovaným podkožným cytarabínom (Ara-C), hydroxyurea bola postupne vysadená podľa upravujúcej sa hladiny celkového počtu leukocytov. Na tejto liečbe interferónom-alfa v kombinácii s Ara-C bola dosiahnutá hematologická remisia, ale bez cytogenetickej odpovede s pretrvávaním Ph+. Po roku, od 4/2003, už v čase dostupnosti prvého inhibítora tyrozínkinázy pacientka prešla na liečbu imatinibom v dennej perorálnej dávke 400 mg. Po 12 mesiacoch od začatia liečby v KO pretrvávala hematologická remisia dosiahnutá už predchádzajúcou terapiou (interferón-alfa + Ara-C), navyše vymizol Filadelfský chromozóm, nenašiel sa ani BCR/ABL major, ani proteín p210 a vyšetrenie kostnej drene potvrdilo nález kompletnej cytogenetickej odpovede s vymiznutím markera aj na

molekulárnej úrovni. V 1/2006 sa na tejto úrovni senzitivity opäť objavil záchyt nárastu transkriptu génu BCR/ABL ako p210 a dávka imatinibu bola zvýšená na 600 mg denne. Do 6 mesiacov od zvýšenia dávky na 600 mg denne opäť nastúpila druhá molekulárna odpoveď bez nálezu detekcie choroby v kostnej dreni a periférnej krvi. Stav sme hodnotili ako veľkú molekulárnu odpoveď s nedetegovateľnou chorobou. Spočiatku pomerne dobrá tolerancia liečby imatinibom na dávke 400 mg sa po zvýšení na 600 mg postupne zhoršovala až do tej miery, že nebolo možné po určitom čase v tomto lieku pokračovať, a v 2. línii ho nahradil dasatinib. Na imatinibe sa postupne vystupňovali známky retencie tekutín a okrem zhoršujúcich sa periorbitálnych edémov (so zvýšenou lakrimáciou) a celkového edému tváre došlo k anasarke tela s eleváciou hmotnosti pacientky a s nutnosťou chronickej diuretickej liečby. Diuretiká spolu s imatinibom prispeli k ťažkej hypokaliémii, ktorá bola korigovaná dennou perorálnou, ale aj dočasnou parenterálnou substitučnou liečbou. Súčasne pre cefaleu, ako aj pretrvávajúce artritické bolesti kĺbov, intermitentné myalgie a svalové kŕče musela pacientka pravidelne užívať analgetiká (metamizol) a myorelaxanciá. Navyše od 5/2008 počas liečby imatinibom došlo k rozvoju autoimúnej hemolytickej anémie (AIHA) s ťažkým stupňom poklesu hladiny hemoglobínu na 61 g/l. Prechodné zlepšenie stavu nastalo po perorálnej kortikosteroidnej liečbe prednizónom 1 mg/kg. Neskôr bolo nutné pristúpiť k imunomodulačnej liečbe intravenóznymi imunoglobulínmi (IVIG) a pravidelným pulzným metylprednizolónom vo vysokých dávkach. Hladina hemoglobínu sa na liečbe upravila, ale určitá aktivita AIHA so spotrebovaným haptoglobínom pretrvávala naďalej. V 12/2010 bola liečba imatinibom pre neudržateľnú komplexnú toxicitu (najmä retenciu tekutín) ukončená. V tom čase sa v cytogenetickom náleze pomocou senzitivnejšej metódy nested-PCR (polymerase chain reaction) opäť dokázala prítomnosť transkriptu fúzneho génu BCR/ABL major proteín p210, kým metódou real-time PCR bol tento nález negatívny.

Tabuľka 2. Najčastejšie nežiaduce účinky imatinibu

- retencia tekutín (fluidothorax, fluidoperikard, edémy, ascites) periorbitálny edém, edém tváre, anasarka)
- gastrointestinálna toxicita (nauzea, vracanie, hnačka, dyspepsia)
- svalové kŕče, bolesti kostí, artralgie, myalgie, opuch kĺbov
- kožný exantém, dermatitída, ekzém, pruritus, suchosť kože
- hematologická toxicita (neutropénia, anémia, trombocytopenia)
- hepatálna toxicita (hyperbilirubinémia, elevácia transamináz)
- autoimúna hemolytická anémia
- febrilná neutropénia
- cefalea, závrat, migréna, parestézie, somnolencia, zápal sedacieho nervu

Tabuľka 3. Najčastejšie nežiaduce účinky dasatinibu

- retencia tekutín (fluidothorax, fluidoperikard, edémy, ascites, periorbitálny edém, edém tváre, anasarka)
- gastrointestinálna toxicita (nauzea, vracanie, hnačka, dyspepsia, krvácanie do GIT-u, abdominálna bolesť, kolitída, gastritída)
- kožný exantém, dermatitída, ekzém, pruritus, suchosť kože
- hematologická toxicita (neutropénia, anémia, trombocytopenia)
- pľúcna arteriálna hypertenzia
- svalové kŕče, bolesti kostí, artralgie, myalgie, opuch kĺbov
- cefalea, periférna neuropatia, závraty
- kongestívne srdcové zlyhanie, arytmia, palpitácie
- infekcia (pneumónia, enterokolitída, herpes, zápal HDC)

Tabuľka 4. Najčastejšie nežiaduce účinky nilotinibu

- predĺženie QT intervalu, náhla smrť, arytmia, angina pectoris, palpitácie
- hematologická toxicita (neutropénia, anémia, trombocytopenia)
- elevácia sérovej lipázy, amylázy, hepatálnych transamináz, cholesterolu, hyperbilirubinémia, hyperglykémia, hypofosfatémia)
- infekcia (pneumónia, enterokolitída, herpes, zápal HDC)
- závrat, periférna neuropatia, hypostézia, parestézia, migréna
- krvácanie do oka, periorbitálny edém, konjunktivitída
- hypertenzia, návaly tepla, arteriálne okluzívne ochorenia
- svalové kŕče, bolesti kostí, artralgie, myalgie
- pankreatitída, dysgeuzia, flatulencia, distenzia brucha

V 2. línii liečby inhibítorom tyrozínkináz dasatinibom v dennej dávke 100 mg začala byť pacientka liečená od 12/2010. Pre pretrvávajúci pozitívny cytogenetický nález na úrovni nested-PCR po troch mesiacoch liečby bola zvýšená dávka dasatinibu na 140 mg denne. Na tejto dávke po ďalších troch mesiacoch už bol BCR/ABL nedetegovateľný aj metódou nested-PCR. Aj na 2. línii u pacientky pretrvávali periférne edémy i edém tváre, artralgie a myalgie, objavila sa periférna neuropatia v zmysle parestézií prstov horných aj dolných končatín a po elevácii dávky na 140 mg profúzne riedke až vodnaté hnačky niekoľkokrát denne. Pri hnačkách sa prehlbovala hypokaliémia s chronickou potrebou perorálnej substitúcie. Symptomatická ani antibiotická liečba, ani zníženie dávky dasatinibu späť na 100 mg hnačky neovplyvnili a počas tohto obdobia pacientka klesla o 10 kg zo svojej pôvodnej hmotnosti. Napriek pretrvávajúcej cytogenetickej a molekulárnej odpovedi s negatívnym nálezom nested-PCR, FISH a s normálnym karyotypom, musela byť liečba dasatinibom pre svoju ťažko ovplyvniteľnú toxicitu (najmä diarhoe) prerušená a nahradená v 3. línii ďalším z inhibítorov tyrozínkináz nilotinibom v dennej dávke 800 mg per os.

Liečba nilotinibom v 3. línii od 7/2011 sa ukázala ako efektívna a najlepšie tolerovateľná zo všetkých dostupných liekov tejto skupiny. Hnačky a neuropatia promptne ustúpili, periorbitálne edémy, edém tváre aj periférne edémy sa vytratili, hladina kálie sa normalizovala a aktivita autoimúnej hemolytickej anémie (AIHA) sa viac neobjavila. Pacientka pribrala späť na hmotnosti na svoju pô-

vodnú hmotnosť a prestala užívať analgetiká a ostatné pomocné lieky spolu s vymiznutím predchádzajúcich nežiaducich účinkov liečby. Na tejto liečbe nilotinibom doteraz pretrváva kompletná hematologická remisia (KHR), kompletná cytogenetická remisia (KCR) a molekulárna odpoveď s vymiznutím transkriptu bcr/abl (RT-PCR-negat., nested-PCR-negat.). Senzitívnejšími cytogenetickými metódami bola stanovená kvantitatívna redukcia transkriptu o viac ako 4,5 log, IS 0,0028 %. Tolerancia perorálneho nilotinibu bola u pacientky doteraz najlepšia z dostupných inhibítorov tyrozínkináz, bez prejavov závažnejších nežiaducich účinkov tohto lieku (8, 9).

Diskusia

Na prípade našej pacientky v chronickej fáze CML sme mali možnosť pozorovať nielen efektivitu, ale aj niekoľko nežiaducich účinkov liekov zo skupiny inhibítorov tyrozínkinázovej aktivity. Nie vždy sa podarilo pretrvávajúce ťažkosti upraviť vhodnou podpornou liečbou alebo znížením dávky a vystupňovanie vedľajších prejavov liečby nakoniec viedlo k výmene základného lieku z tejto skupiny (5, 6). Vďaka týmto novým liekom pacientka nemusela podstúpiť nepríbuzenskú alogénnu transplantáciu hemopoetických buniek, pretože jej jediná sestra nebola identická v HLA systéme. Na druhej strane až tretí z liekov nilotinib dokázal udržať dostatočnú molekulárnu odpoveď liečby a svojou dobrou toleranciou sa stal pre pacientku najvhodnejším na dlhodobé

užívanie. Molekulárna progresia sa dosiaľ u pacientky nezistila a naďalej užíva liek v dávke 800 mg denne. Parametre krvného obrazu pretrvávajú v norme, akcelorovanú fázu alebo blastický zvrät sme nepozorovali a neobjavili sa ani nové cytogenetické anomálie z vyšetreného punkátu kostnej drene a z periférnej krvi. Aktuálny výkonnostný stav pacientky je takmer na úrovni obdobia, keď chorobou CML v chronickej fáze ešte netrpela. Jej fyzická aktivita a vitalita zodpovedajú veku a schopnostiam pacientky a jej stupeň ovplyvnenia liečbou nilotinibom je minimálny alebo žiadny.

Záver

Dnes už 61-ročná pacientka za celé obdobie svojej choroby CML v chronickej fáze prešla históriou liečby tejto diagnózy od cytoredukcie hydroxyureou, ktorá sa pri hyperleukocytoze používa doteraz, cez kombináciu interferónom-alfa s nízkodávkovaným subkutánnym cytarabínom (Ara-C), až po inhibítory tyrozínkináz. Zavedenie týchto liekov do liečby CML spôsobilo revolučnú zmenu liečebného prístupu k pacientom. Posunuli indikáciu alogénnej transplantácie krvotvorných kmeňových buniek mimo štandardnej prvolíniovej sekvencie liečby CML. Cieľovou blokadou transkripčnej kaskády translokovaného génu a jeho produktu s tyrozínkinázovou aktivitou sa dramaticky zvýšili počet a hĺbka molekulárnych odpovedí často až k hranici senzitivity dostupných cytogenetických metód a percento prežívajúcich na imatinibe sa v 10. roku zvýšilo na 83 %

Tabuľka 1. Mutačný profil génu *BCR/ABL* a odporúčaná liečba TKI

MUTAČNÝ PROFIL <i>BCR/ABL</i>	ODPORÚČANÝ TKI
Y253H, E255K/V, F359V/C/I	dasatinib
F317L/V/I/C, T315A, V299L	nilotinib
E255K/V, F317L/V/I/C, F359V/C/I, T315A, Y253H	bosutinib
T315I	ponatinib, omacetaxin, alogénna TKD

(3). Podľa identifikovaného mutačného profilu génu *BCR/ABL* je v súčasnosti možné do liečby vybrať najvhodnejší z inhibítorov tyrozínkinázy 2. generácie (dasatinib, nilotinib, bosutinib) a 3. generácie (ponatinib) (tabuľka 1).

V súčasnosti sa z CML stalo chronické ochorenie s dlhodobým prežívaním bez nutnosti zaradenia pacientov do transplantného programu na alogénnu transplantáciu krvotvorby v rámci primárnej terapie. Alogénnu transplantáciu sprevádza závažná peritransplantačná morbidita a mortalita, a kvalita života pacientov sa zhoršuje. Táto terapeutická možnosť však zostáva pre selektovanú skupinu mladých chorých rezistentných na dostupnú liečbu. Samozrejme, ani liečba inhibítormi tyrozínkinázyvej aktivity nie je bez nežiaducich účinkov, čo sme mohli sledovať na prípade našej pacientky, ktorá pre zlú toleranciu vyskúšala všetky tri dovtedy dostupné

inhibítory tyrozínkináz, ako sú imatinib, dasatinib a nilotinib (8, 9). Dosiaľ najlepšie tolerovaný nilotinib zabezpečil dlhodobú molekulárnu remisiu s poklesom transkriptu génu *BCR/ABL* o viac ako 4,5 log na úroveň IS 0,0028 % na hranici detekcie cytogenetickými molekulárnymi metódami (10). Pacientka od roku 2002 (17 rokov) žije bez prejavov a komplikácií hematoonkologickej diagnózy CML, a od 7/2011 bez vedľajších účinkov inhibítorov tyrozínkináz, ktoré výrazne ovplyvňovali jej kvalitu života.

Literatúra

1. Druker BJ. Chronic myelogenous leukemia. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology*. Vol.2 (ed 8). Lippincott: Williams and Wilkins, 2007. 2267-2304.
2. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2006;355:2408-2417.
3. Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, et al. Long-term outcomes of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2017;376(10):917-927.

4. Hughes T, Deininger M, Hochhaus A, et al. 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;108(1):28-37.
5. Haouala A, Widmer N, Duchosal MA, et al. Drug interactions with the tyrosine kinase inhibitors imatinib, dasatinib, and nilotinib. *Blood*. 2011;117(8):e75-87.
6. Quintas-Cardama A, Cortes JE, Kantarjian H. Practical management of toxicities associated with tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2008;8 Suppl 3:S82-88.
7. Feldman E, Najfeld V, Schuster M, et al. The emergence of Ph+, trisomy 8+ cells in patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib mesylate. *Exp Hematol*. 2003;31(8):702-707.
8. Yood MU, Oliveria SA, Cziráky M, et al. Adherence to treatment with second-line therapies, dasatinib and nilotinib, in patients with chronic myeloid leukemia. *Curr Med Res Opin*. 2012;28(2):213-219.
9. Cornelison M, Jabbour EJ, Welch MA. Managing side effects of tyrosine kinase inhibitor therapy to optimize adherence in patients with chronic myeloid leukemia: the role of the midlevel practitioner. *J Support Oncol*. 2012;10(1):14-24.
10. Cross NC. Standardisation of molecular monitoring for chronic myeloid leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2009;22(3):355-365.

MUDr. Radoslav Greksák, PhD.

Národný onkologický ústav, Bratislava –
oddelenie onkologickej hematológie I.
Klenová 1, 833 10 Bratislava
radoslav.greksak@nou.sk

Ďakujeme všetkým lekárkam a lekárom, ktorí nám odporúčajú rodiny pre poskytovanie pomoci.

Dokážeme tak každý mesiac finančne pomáhať trom tisícom rodín s deťmi, ktoré sa kvôli zákernej diagnóze dostali do finančnej tiesne.

Stačí malý okamih, Vaša pečiatka a dokážete zmeniť život.

Ak ste pediater, neurológ alebo onkológ, aj Vy môžete rodiny odporúčať. Stačí, ak potvrdíte rodine žiadosť o pomoc a odovzdáte jej ju pre ďalšie vypísanie. Pre zaslanie žiadostí a ďalšie informácie nás neváhajte kontaktovať:
dobryanjel@dobryanjel.sk, +421 908 292 949

Komu spolu pomáhame?

Rodinám s nezaopatrenými deťmi, kde má otec, mama alebo dieťa onkologické ochorenie, alebo má dieťa inú zákernú diagnózu* a rodina sa v dôsledku nej dostala do finančnej tiesne.

*Svalová dystrofia, cystická fibróza, Downov syndróm, ťažká forma detskej mozgovej obrny, chronické zlyhanie obličiek a pooperačné a poúrazové stavy detí s trvalými následkami vyzaduujúcimi nepretržitú opateru.



**DOBRY
ANJEL**