

Kronična mieloična levkemija

Urška Bokal in Tanja Južnič Šetina

POVZETEK

Kronična mieloična levkemija (KML) je redka mieloproliferativna bolezen z incidenco okrog 1–2/100.000 prebivalcev na leto. Je klonška bolezen pluripotentne matične celice, usmerjene v granulopoezo. Večino bolnikov odkrijemo v kroničnem obdobju, za katero je značilna levkocitoza v krvni sliki, s prevladovanjem zrelih nevtrofilnih granulocitov, znaki pospešene presnove, kot so utrujenost, hujšanje in potenje, ter splenomegalija. Kronično obdobje prek pospešenega obdobja preide v blastno krizo s sliko akutne levkemije. Za postavitev diagnoze je nujna najdba kromosoma Philadelphia, ki nastane kot posledica kromosomske translokacije t(9;22), gena BCR-ABL ali njegovega produkta tirozinske kinaze BCR-ABL v celicah periferne krvi ali kostnega mozga. Velik napredek pri zdravljenju KML je bilo odkritje zaviralcev tirozinske kinaze BCR-ABL, s katerimi dosežemo dolgotrajen nadzor bolezni, in sicer z imatinibom kot prvo izbiri zdravljenja kroničnega obdobja KML. Drugi možni izbiri zdravljenja sta alogenična presaditev krvotvornih matičnih celic in paliativno zdravljenje s kemoterapevtiki.

UVOD

Kronična mieloična levkemija (KML) predstavlja 10 do 20 % vseh levkemij, pogostejši od nje sta le kronična limfocitna in akutna mieloblastna levkemija. Po klasifikaciji SZO jo uvrščamo med kronične mieloproliferativne bolezni. Gre za klonško bolezen v granulocitno vrsto usmerjenih matičnih celic, ki imajo ohranjeno sposobnost diferenciacije. Več kot 85 % bolnikov odkrijemo v kroničnem obdobju, ki nato prek pospešenega obdobja preide v blastno krizo s sliko akutne levkemije. Naravni potek bolezni traja od 3 do 5 let. Značilna citogenetska sprememba v levkemičnih celicah je kromosom Philadelphia, katerega posledica je onkogen BCR-ABL oz. njegov produkt tirozinska kinaza BCR-ABL, ki povzroči nenadzorovano celično delitev, kar vodi v nastanek levkemičnega klon. Z uvedbo imatiniba, zaviralca tirozinske kinaze (TKI), se je preživetje bolnikov s KML bistveno podaljšalo. Ocenjeno je, da je 5-letno preživetje 89-odstotno (1).

EPIDEMIOLOGIJA

Incidenca KML znaša 1–2/100.000 prebivalcev na leto. Bolezen je pogostejša pri moških. Povprečna starost ob diagnozi je okrog 65 let. Po analizi slovenske populacije je bilo med letoma 2002 in 2007 registriranih 12 do 20 novih bolnikov na leto, s povprečno letno incidenco 0,75/100.000 prebivalcev. To je nekoliko manj, kot kažejo podatki v literaturi, tako da se postavlja vprašanje, ali pri nas res odkrijemo vse oz. vsaj večino bolnikov s to boleznijo (2). Po podatkih projekta Haemacare je groba incidenčna stopnja za KML v Evropi 1,1/100.000 prebivalcev na leto (3), starostno standardizirana incidenčna stopnja za KML v ZDA pa znaša 1,6/100.000 prebivalcev na leto (4).

KLINIČNA SLIKA IN DIAGNOSTIKA

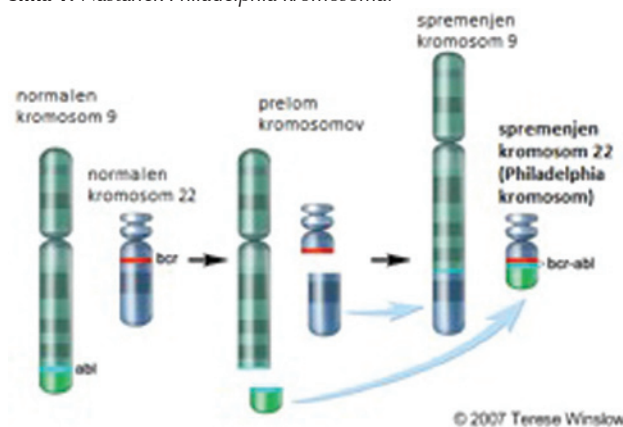
KML pogosto odkrijemo naključno ob pregledu krvne slike, saj je 20 do 50 % bolnikov ob diagnozi asimptomatskih. V periferni krvni sliki zasledimo levkocitozo s prevladovanjem mielocitov in zrelih nevtrofilnih granulocitov, prisotne pa so tudi druge stopnje dozorevanja celic bele vrste do mieloblasta. Lahko so prisotne bazofilija, trombocitoza in anemija. Ob napredovanju bolezni bolniki navajajo simptome povečane presnove, kot so utrujenost, hujšanje in potenje. Zaradi patološke funkcije trombocitov pogosto krvavijo. Zaradi povečane vranice tožijo za napetostjo v trebuhu, lahko imajo zmerno povečana jetra. Ker pospešeno nastaja sečna kislina, se lahko razvije protin (5).

KML prek kroničnega obdobja preide v pospešeno obdobje in nato v blastno krizo, ki ju skupaj imenujemo napredovala oblika bolezni. Obstaja več opredelitev posameznih obdobj. Najbolj razširjena je klasifikacija MD Anderson Cancer Centra, po kateri je pospešeno obdobje definirano s prisotnostjo 15 do 29 % blastov v periferni krvi ali kostnem mozgu, vsaj 20 % bazofilnih granulocitov v krvi in trombocitopenijo, ki ni posledica zdravljenja. Blastno krizo pa zaznamuje najmanj 30 % blastov v krvi ali kostnem mozgu oz. ekstra-medularna blastna infiltracija. Uporabljamo tudi klasifikacijo Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) (6, 7).

Za diagnozo KML je ključna najdba kromosoma Philadelphia v levkemičnih celicah, ki nastane zaradi kromosomske translokacije t(9;22).

Kromosom je bil prvič opisan leta 1960 in nosi ime po mestu,

Slika 1. Nastanek Philadelphia kromosoma.



Del kromosomov 9 in 22 se odlomi; odlomljena dela zamenjata mesti. Na kromosomu 22, kjer se spoji delček kromosoma 9, nastane gen BCR-ABL. Tako spremenjeni kromosom 22 imenujemo Philadelphia kromosom.

kjer so ga odkrili. Posledica translokacije je nov fuzijski onkogen oz. njegov produkt tirozinska kinaza BCR-ABL, ki vzdržuje aktivirano pot celične delitve. Kromosom Philadelphia v 95 % dokažemo pri citogenetskem pregledu kostnega mozga (kariogram), v drugih primerih pa z metodo fluorescentne hibridizacije in situ (FISH) iščemo fuzijski gen BCR-ABL ali BCR-ABL mRNK z metodo obratnega prepisovanja in verižne reakcije s polimerazo (kvantitativni RT-PCR). Po merilih SZO je vsaj eden od teh elementov nujen za diagnozo KML (8).

Diferencialnodiaagnostično moramo ob postavitvi diagnoze KML pomisliti na druga kronična mieloproliferativna obolenja, levkemoidno reakcijo, kronično mielomonocitno levkemijo, pri blastni preobrazbi pa na nekatere akutne levkemije, pri katerih je lahko prisoten kromosom Philadelphia. Atipična KML je mielodisplastična oz. mieloproliferativna bolezen, pri kateri se poleg mieloidne proliferacije pojavi tudi mielodisplazija celic, predvsem granulocitne vrste, v levkemičnih celicah pa z nobeno preiskavo ne dokažemo kromosoma Philadelphia, onkogene BCR-ABL ali njegovega produkta. Bolezen je redka, pojavlja se pri starejših in ima slabo prognozo (9).

PROGNOZA IN PROGNOŠTIČNI DEJAVNIKI

Najpomembnejši napovedni dejavnik ob postavitvi diagnoze je obdobje bolezni. Bolniki, odkriti v kroničnem obdobju, imajo pomembno daljše preživetje kot tisti, ki jih odkrijemo v pospešenem obdobju oz. v blastni krizi. Po zgodovinskih podatkih je srednje preživetje bolnikov v kroničnem obdobju 5 let, v napredovalem obdobju 1 do 2 leti, v blastni krizi pa le 3 do 6 mesecev (10).

Za razvrstitev bolnikov v prognošične skupine z majhnim, srednjim ali velikim relativnim tveganjem za slabše preživetje najpogosteje uporabimo Sokalov indeks. To je faktor tveganja, izračunan na podlagi bolnikove starosti, velikosti vranice, števila trombocitov in odstotka mieloblastov v krvi. Med zdravljenjem je pomemben prognošični kazalec stopnja hematološkega, citogenetskega in molekularnega odgovora na zdravljenje in čas, v katerem je bil dosežen.

ZDRAVLJENJE IN OCENA ODGOVORA NA ZDRAVLJENJE

Uspešnost zdravljenja KML ocenjujemo s kontrolo krvne slike (hematološki odgovor), določanjem preostalih pozitivnih metafaz Philadelphia (citogenetski odgovor) ter stopnjo prepisa BCR-ABL s kvantitativnim RT-PCR (molekularni odgovor) v vzorcu krvi ali kostnega mozga. Definicije posameznih stopenj odgovora so prikazane v tabeli 1. Glede na stopnjo odgovora na zdravljenje in glede na čas, v katerem je dosežen, govorimo o ustreznem odgovoru, nezadovoljivem odgovoru ali neuspešnem zdravljenju.

Zdravljenje bolnikov v kroničnem obdobju KML

Po evropskih priporočilih je standardno zdravljenje bolnikov v kroničnem obdobju KML selektivni zaviralec tirozinske kinaze BCR-ABL imatinib (znan kot Glivec) v odmerku 400 mg/dan (11, 12). Njegovo odkritje je prineslo velik preobrat v zdravljenju in prognozi bolnikov s KML. Po ameriških priporočilih NCCN se že v prvem redu zdravljenja lahko odločimo tudi za zaviralce tirozinske kinaze druge generacije – za nilotinib (Tasigna) ali dasatinib (Sprycel) (6).

Zdravljenje z imatinibom je bilo odobreno na podlagi rezultatov randomizirane raziskave faze III (IRIS), ki je pri

Tabela 1. Definicije stopenj hematološkega, citogenetskega in molekularnega odgovora na zdravljenje (6,12).

STOPNJA ODZIVA NA ZDRAVLJENJE	DEFINICIJA
Hematološki odgovor popoln	Levkociti < $10 \cdot 10^9/l$ DKS brez nezrelih granulocitov in < 5% bazofilnih granulocitov Trombociti < $450 \cdot 10^9/l$ Netipljiva vranica
Citogenetski odgovor	
popoln	Ph+ 0%
delen	Ph+ 1-35%
dober (popoln + deleni)	Ph+ 0-35%
majhen	Ph+ 36-65%
minimalen	Ph+ 66-95%
odsoten	Ph+ >95%
Molekularni odgovor	
popoln	prepis BCR-ABL ni določljiv
glaven	razmerje med prepisom BCR-ABL in kontrolo $\leq 0,1\%$ po mednarodni lestvici

DKS: diferencialna krvna slika; Ph+: odstotek pozitivnih metafaz Philadelphia

1106 bolnikov z novo ugotovljeno KML v kroničnem obdobju primerjala zdravljenje s 400 mg imatiniba na dan ter zdravljenje z interferonom in majhnimi odmerki citarabina (13). Skupina bolnikov, ki je prejela imatinib, je imela pomembno boljše rezultate, tako glede hematološkega kot citogenetskega in molekularnega odgovora, tako da je večina bolnikov prešla na imatinib. Po 7 letih opazovanja je celotno preživetje teh bolnikov 86-odstotno, preživetje brez dogodkov pa 81-odstotno (14).

Nilotinib in dasatinib sta močnejša zaviralca tirozinske kinaze BCR-ABL kot imatinib. Oba sta učinkovita tudi pri večini mutacij kinazne domene BCR-ABL, ki povzročijo neodzivnost na imatinib. Randomizirane klinične raziskave so pokazale, da sta v prvem zdravljenju kratkoročno učinkovitejša od imatiniba, saj zmanjšata število napredovanj bolezni v pospešeno in blastno obdobje, ni pa še dovolj podatkov, ali v primerjavi z imatinibom podaljšata preživetje (15, 16, 17). Neželjeni učinki zaviralcev tirozinske kinaze BCR-ABL in ukrepi ob njih so predstavljeni v tabeli 2.

Tabela 2. Izbrani neželeni učinki zaviralcev tirozinske kinaze BCR-ABL in možno ukrepanje (po povzetkih glavnih značilnosti zdravil, 18).

NEŽELENI UČINEK	IMATINIB	NILOTINIB	DASATINIB	UKREPANJE, OPOMBE
Retenca tekočine	+++	++	+++	diuretik, zmanjšanje odmerka ali prekinitvev zdravljenja
Plevralni izliv	+	+	+++	diuretik, zmanjšanje odmerka ali prekinitvev zdravljenja, glukokortikoidi
Slabost, bruhanje, driska	+++	+++	+++	imatinib se jemlje s hrano, nilotinib na prazen želodec
Izpuščaj, srbenje	+++	++	+++	steroidna mazila
Mišično-skeletne bolečine	+++	++	+++	izotonični napitki, magnezij, kalcij
Podaljšanje QT-intervala	/	++	+	nadomeščanje kalija, magnezija, redne EKG-kontrole
Anemija	+++	+++	+++	zmanjšanje odmerka ali prekinitvev zdravljenja, uporaba rastnih dejavnikov (individualna odločitev)
Nevtropenija	+++	++	+++	
Trombocitopenija	+++	+	+++	
↑ AST, ALT; bilirubina	++	++	+ ³	zmanjšanje odmerka, pri gradusu 3 in 4 prekinitvev zdravljenja
↑ amilaza, lipaza	(+)	++ ²	/	
Glukoza v krvi	zniža ¹	zviša ++	/	prilaganje antidiabetičnih zdravil
Hipofosfatemija	+	++	++ ³	nadomeščanje fosfata

/: ni omenjeno v povzetku glavnih značilnosti zdravila; AST: aspartatna aminotransferaza; ALT: alaninska aminotransferaza; 1: po nekaterih podatkih; 2: kontraindiciran pri prebolelem pankreatitisu; 3: gradusa 3 in 4; (+): redko; ++: občasno; +++: pogosto; ++++: zelo pogosto

Zdravljenje bolnikov, pri katerih bolezen kljub imatinibu napreduje in imajo napredovalo obliko KML

Pri slabem prenašanju zdravila in pri nezadovoljivem odgovoru na zdravljenje z imatinibom uvedemo dasatinib ali nilotinib. TKI druge generacije uvedemo tudi pri bolnikih, ki so primarno odporni proti zdravilu (5%), in pri tistih, ki razvijejo sekundarno odpornost (10–15%) proti zdravljenju z imatinibom. V tem primeru moramo preveriti, ali bolnik redno jemlje zdravila, ter iskati mutacije kinazne domene BCR-ABL. Pri bolnikih, pri katerih je bolezen prešla v napredovalo obliko bolezni in pri nosilcih mutacije T315I, ki pomeni odpornost proti vsem 3 omenjenim zaviralcem tirozinske kinaze BCR-ABL, je že takoj primerna alogenična presaditev krvotvornih matičnih celic, če je mogoča. Zanj se odločimo tudi, če v drugem redu zdravljenje z dasatinibom ali nilotinibom ni uspešno, vendar le, če ni kontraindikacij.

Prognoza bolnikov z napredovalo obliko KML je slaba. Bolnike zdravimo z večjimi odmerki imatiniba (600 ali 800 mg/dan) ali s TKI druge generacije, če je odgovor na imatinib nezadovoljiv oz. če bolezen vseeno napreduje. Skušamo jih

vrniti v kronično obdobje KML in zdravljenje končati z alogenično presaditvijo krvotvornih matičnih celic (12).

Alogenična presaditev krvotvornih matičnih celic je edina možnost ozdravitve KML, vendar je smrtnost zaradi zapletov zdravljenja kar 15- do 30-odstotna. Številni bolniki zaradi starosti, spremljajočih bolezni in neustreznosti dajalca niso primerni za to zdravljenje, tako da navadno pride v poštev le pri mlajših bolnikih z ustreznim dajalcem oz. v pospešenem obdobju bolezni in blastni krizi. Z uporabo novih nemieloablativnih postopkov so se merila za alogenično presaditev nekoliko razširila.

Pred odkritjem zaviralcev tirozinske kinaze BCR-ABL so za zdravljenje KML uporabljali busulfan, hidroksiureo in interferon alfa s citozin arabinosidom ali brez njega. Danes se ta zdravila praktično ne uporabljajo več, razen pri bolnikih, ki so refraktarni ali ne prenašajo zdravljenja z zaviralci tirozinskih kinaz oz. niso primerni za presaditev krvotvornih matičnih celic.

Na obzorju so nova zdravila za zdravljenje KML, vendar so še v postopku kliničnih raziskav. Bosutinib in ponatinib sta zaviralca tirozinske kinaze BCR-ABL, trenutno v raziskavah faze II. Bosutinib je učinkovit proti vsem mutacijam tirozinske kinaze BCR-ABL, razen proti T315I, ponatinib pa tudi proti tej. V postopku raziskav so tudi aurora kinazni zaviralci (19).

SLEDENJE BOLNIKOV

Redno sledenje bolnikov s KML je bistveno za ustrezno prilaganje zdravljenja glede na doseženi odgovor. Najpomembnejša preiskava je določanje števila kopij prepisa BCR-ABL z metodo kvantitativnega RT-PCR, ki jo ponavljamo na 3 mesece do potrjenega glavnega molekularnega odgovora, nato pa vsaj na 6 mesecev (po slovenskih smernicah še naprej na 3 mesece) (20). Citogenetske preiskave z določitvijo kariotipa ponavljamo na 6 mesecev do potrjenega popolnega citogenetskega odgovora, nato enkrat na leto, lahko pa tudi le ob porastu izražanja gena BCR-ABL, ki ga zaznamo s kvantitativnim RT-PCR. Krvno sliko kontroliramo na 2 tedna do popolnega hematološkega odgovora. Če zdravljenje ni uspešno ali odgovor na zdravljenje ni zadovoljiv ali pa se poveča prepis BCR-ABL, pride v poštev določitev mutacij v kinazni domeni BCR-ABL (11, 20).

SKLEP

KML je redka klonška bolezen, katere naravni potek traja več let. Je prva bolezen, pri kateri je odkritje genetske motnje Philadelphia kromosoma pripeljalo do učinkovitega vzročnega zdravljenja z zaviralci tirozinske kinaze, kar je pomembno podaljšalo preživetje teh bolnikov. Ozdravitev je možna le z alogenično presaditvijo krvotvornih matičnih celic, pri kateri pa je smrtnost zaradi toksičnosti zdravljenja razmeroma velika. Pomembno pri zdravljenju je dosledno sledenje bolnikov po predpisanih smernicah, kar omogoča pravočasno ukrepanje pri primarni ali sekundarni odpornosti proti zdravlilu.

LITERATURA

1. 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: 2408–17.
2. Preložnik Zupan I, Pajič T, Glaser M et al. Epidemiološki podatki bolnikov s kronično mieloično levkemijo v Sloveniji (2002 - 2007). *Zdrav vestn* 2008; 77: 51–5.
3. Sant M, Allemani C, Tereanu C et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood* 2010; 116: 3724–34.
4. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/cm1l.html>
5. Andoljšek D. Kronična mieloična levkemija. V: Kolšek M et al. *Interna medicina*. Ljubljana: Littera picta, Slovensko medicinsko društvo 2010: 1312–15.
6. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – v.2.2012. Chronic Myelogenous Leukemia.
7. Baccarini M, Saglio G, Godman J et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of European LeukemiaNet. *Blood* 2006; 108: 1809–20.
8. <http://www.uptodate.com/contents/molecular-genetics-of-chronic-myeloid-leukemia>
9. <http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-chronic-myeloid-leukemia>
10. Cortes JE, Talpaz M, O'Brien S et al. Staging of Chronic Myeloid Leukemia in the Imatinib Era. *Cancer* 2006; 106 (6): 1306–15.
11. Baccarini M, Dreyling M. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Annal Oncol* 2010; 21: v165–v167.
12. <http://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/recommendations>
13. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA et al. Imatinib compared with Interferon and Low-Dose Cytarabine for Newly Diagnosed Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 2003; 348 (11): 994–1004.
14. <http://www.jhoonline.org/content/2/S1/A2>
15. <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-chronic-myeloid-leukemia>
16. Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010; 362 (24): 2251–9.
17. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, et al.: Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010; 362 (24): 2260–70.
18. <http://asheducationbook.hematologylibrary.org/content/2011/1/128.long>
19. <http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-chronic-myeloid-leukemia-in-chronic-phase-after-failure-of-initial-therapy>
20. Združenje hematologov Slovenije, Preložnik Zupan I, Pajič T. Smernice za odkrivanje in zdravljenje kronične mieloične levkemije. *Zdrav Vestn* 2008; 77: 1-5-10.