

# KRONIČNA MIELOIČNA LEVKEMIJA

## CHRONIC MYELOID LEUKEMIA

AVTORJI / AUTHORS:

asist. dr. Tadej Pajič, spec. med. biokem.<sup>1</sup>  
prof. dr. Janja Marc, mag. farm.<sup>2</sup>,  
dr. Irena Preložnik Zupan, mag. farm.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Univerzitetni Klinični center, Interna klinika, Klinični oddelek za hematologijo, Zaloška cesta 7, Ljubljana

<sup>2</sup> Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Aškerčeva 7, Ljubljana

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:  
E-pošta: tadej.pajic@kclj.si

## 1 DEFINICIJA, EPIDEMIOLOGIJA IN ETIOLOGIJA BOLEZNI

Kronična mieloična levkemija (KML) je maligna bolezen krvotvorne matične celice, ki jo uvrščamo med mieloproliferativne novotvorbe [1, 2]. Opredeľuje jo motena regulacija nastajanja in nekontrolirana razrast (proliferacija) granulocitov, medtem ko ostaja razvoj (diferenciacija) teh celic dokaj normalen. Pospēšenemu razmnoževanju teh celic v kostnem mozgu sledi tudi zvečanje števila levkocitov v periferni krvi, kar je prvi laboratorijski znak bolezni. Vsi granulociti nastanejo z dozorevanjem matičnih celic v kostnem mozgu. V proliferacijski oddelek celic prištevamo mieloblaste, promielocite in mielocite, medtem ko druge celice v razvoju granulocitov, metamielocite, paličaste granulocite in segmentirane granulocite (nevtrofilce, eozinofilce, bazo-

### POVZETEK

Kronična mieloična levkemija (KML) je maligna bolezen krvotvorne matične celice, ki jo uvrščamo med mieloproliferativne novotvorbe. Označuje jo (za malignost odgovoren) zliti gen *BCR-ABL1*. KML je bila prva maligna bolezen, pri kateri so prepoznali spremembo, odgovorno za razvoj bolezni na molekularnem nivoju. Pri tej kromosomski spremembi gre za dvojno izmenjavo (recipročno translokacijo) med kromosomoma 9 in 22 (t(9;22)(q34.1;q11.2)), pri čemer nastane kromosom Philadelphia (Ph), na katerem se nahaja zliti gen *BCR-ABL1*. Ta gen nosi zapis za tirozin-kinazo BCR-ABL1, ki je vpletena v maligni razrast mutiranih celic pri KML. Ker tirozin-kinaze BCR-ABL1 v zdravih levkocitih ni, je predstavljala dobro terapevtsko tarčo. KML je postala model v raziskovanju in zdravljenju malignih bolezni. Z razvojem tarčnih zdravil, zaviralcev tirozin-kinaze BCR-ABL1, se je strategija zdravljenja KML povsem spremenila, s tem pa tudi kakovost življenja in preživetje bolnikov. Prikazujemo opis in ugotavljanje bolezni, načine zdravljenja in spremljanje uspešnosti zdravljenja ter vlogo farmacevta pri zdravljenju KML.

### KLJUČNE BESEDE:

kronična mieloična levkemija, *BCR-ABL1*, zdravljenje, zaviralec tirozin-kinaze

### ABSTRACT

Chronic myeloid leukemia (CML) is a malignant myeloproliferative disorder originating from the hemopoietic stem cell. It is caused by the formation of *BCR-ABL1* fusion gene, which is also a specific molecular marker for the disease. CML was the first malignancy to be linked with an alteration on molecular level. The chromosomal abnormality is a result of reciprocal translocation between chromosomes 9 and 22 (t(9;22)(q34.1;q11.2)), resulting in formation of Philadelphia chromosome (Ph), which contains *BCR-ABL1* fusion gene. This gene encodes the BCR-ABL1 tyrosine kinase, involved in malignant transformation and uncontrolled growth of the mutated cells. Because BCR-ABL1 tyrosine kinase is only present in cancer cells and not in healthy cells, it represented a good therapeutic target for treatment of CML. CML has become a model for targeted cancer research and therapy. Development of target drugs, BCR-ABL1 tyrosine kinase inhibitors, has



changed the strategy for treatment of CML and improved the quality of life and survival rates of the patients. Here, we describe the disease and review its diagnostics, methods of treatment and monitoring of the therapy, as well as the role of a pharmacist in the treatment of CML.

#### KEY WORDS:

*chronic myeloid leukemia, BCR-ABL1, treatment, inhibitor of tyrosine kinase*

filce), prištevamo v oddelek dozorevanja. Pri odraslem zdravem človeku najdemo v krvi izključno segmentirane in redke paličaste granulocite [3].

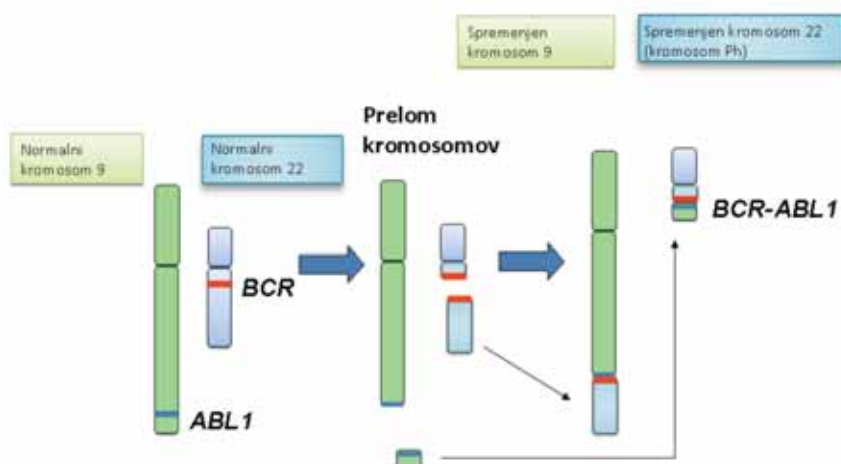
Za KML je značilna kromosomska sprememba, pri kateri z dvojno zamenjavo (recipročna translokacija) kromosomskih delov med kromosomoma 9 (9q34.1) in 22 (22q11.2) nastane dolga kromosom 9 (9+) in skrajšan kromosom 22, imenovan kromosom Philadelphia (Ph) [4]. Ime je dobil po mestu, kjer so ga v šestdesetih letih prejšnjega stoletja odkrili [5]. Kromosomsko spremembo označimo kot  $t(9;22)(q34.1;q11.2)$ . Posledica te kromosomske spremembe je zlitje dveh genov: gena *BCR* (s kromosoma 22) in gena *ABL1* (s kromosoma 9) na Philadelphia kromosomu (slika 1) [6-8]. Nastali zlit gen *BCR-ABL1* nosi zapis za tirozin-kinazo (beljakovino BCR-ABL1), ki je odgovorna za razvoj KML. Tirozin-kinaza vzdržuje stalno aktivacijo signalnih poti v celici, kar pospeši proliferacijo matičnih celic, moti dozorevanje in preprečuje apoptozo (celična smrt).

Zaradi tega je KML klonska bolezen in genetsko spremenjene celice preplavijo kostni mozeg. Genetska nestabilnost klona celic lahko vodi do neodzivnosti (rezistenco) na zdravljenje in do napredovanja bolezni, nastanka sekundarne akutne levkemije [9].

#### ALI STE VEDELI?

- Najpomembnejša zgodovinska koraka za poznavanje patogeneze KML in razvoj uspešnega zdravljenja bolezni sta bila odkritje Philadelphia kromosoma leta 1960 in opredelitev kromosomske spremembe kot translokacije med kromosomoma 9 in 22 leta 1973.
- Imatinib, zaviralec tirozin-kinaze BCR-ABL1, je prvo tarčno zdravilo, ki so ga razvili na osnovi poznavanja vzroka bolezni na molekularni ravni.
- Pri bolnikih s KML je ob pojavu bolezni v telesu lahko prisotnih tisoč milijard levkemičnih celic. Zdravljenje z zaviralcem tirozin-kinaze zmanjša število levkemičnih celic na milijon ali manj celic. To je meja, kjer z najboljčutiljivejšo metodo t.j. z verižno reakcijo s polimerazo (PCR) še zaznamo bolezen.

KML predstavlja 15–20 % vseh levkemij pri odraslih bolnikih. Letna incidenca pa je 1-2 nova bolnika / 100.000 prebivalcev, po naših podatkih v Sloveniji znaša incidenca 0.75 bolnika na sto tisoč prebivalcev [10, 11]. Povprečna starost ob ugotovitvi bolezni znaša 50 do 60 let, v Sloveniji 57 let, čeprav se lahko pojavi v vseh življenjskih obdobjih, tudi v otroštvu [10, 11]. Prevalenca KML v zahodnem svetu v zadnjih



**Slika 1:** Shematski prikaz kromosomske spremembe recipročne translokacije (dvojna zamenjava) med daljšo roko kromosomoma 9 in 22 ( $t(9;22)(q34.1;q11.2)$ ). Nastane dolg kromosom 9 (9+) in skrajšan kromosom 22, imenovan kromosom Philadelphia (Ph), na katerem se nahaja zlit gen BCR-ABL1.

**Figure 1:** Schematic diagram of a reciprocal translocation between the long arms of chromosomes 9 and 22 ( $t(9;22)(q34.1;q11.2)$ ), with the resultant formation of the long chromosome 9 (9+) and shortened chromosome 22, named Philadelphia chromosome (Ph chromosome). As a result of the reciprocal translocation, BCR-ABL1 gene is formed on the Ph chromosome.

letih konstantno narašča, verjetno zaradi izjemnega učinka novih zdravil, zaviralcev tirozin-kinaze (TKI), na preživetje. Izpostavitvev ionizirajočemu sevanju je edini poznan dejavnik tveganja za nastanek bolezni [8].

## 2 OPIS BOLEZNI

Klinična slika KML je posledica pretirane razrasti zrelih in dozorevajočih granulocitov, predvsem nevtrofilnih granulocitov, pa tudi eozinofilnih in bazofilnih. Ta razrast malignih celic v kostnem mozgu ovira normalno nastajanje in dozorevanje ostalih krvnih celic, npr. eritrocitov, monocitov, megakariocitov, iz katerih nastanejo trombociti, ter limfocitov. Zaradi motenega razvoja eritrocitov se pojavi anemija in zaradi motenega nastajanja megakariocitov se pojavijo krvavitve. Poleg tega je okrnjena tudi obramba proti tujkom, saj so maligni granulociti slabše oziroma ne-funkcionalni. Brez zdravljenja KML zavzame svoj naravni potek, ki traja 3–5 let in gre skozi tri različna klinična obdobja: kronično obdobje, pospešeno obdobje in blastno preobrazbo. Za *kronično obdobje*, v katerem odkrijemo 85 % bolnikov, je značilno, da običajno poteka brez kliničnih znakov in bolnike večinoma odkrijemo slučajno. To obdobje lahko traja 3-5 let, če se ne zdravi, preide v *pospešeno obdobje* (včasih to obdobje manjka), oziroma v *blastno preobrazbo* – stanje enako akutni levkemiji. Pospešeno obdobje in blastno krizo lahko opredelimo tudi skupaj kot napredovalno fazo bolezni. V tem obdobju zasledimo spremembe v laboratorijskih izvidih torej v krvni sliki z močno povečanim številom levkocitov in prisotnimi malignimi celicami v periferni krvi. Pri bolniku je pogosto prisotna anemija in trombocitopenija ter povečana vranica in posledično bolečina pod levim rebrom. Možne so okužbe. Pri bolniku v napredovali fazi bolezni je potrebno ukrepati takoj in uvesti ustrezno terapijo.

Simptomi ob napredovanju KML so običajno sistemski (splošna utrujenost, izguba teka, hujšanje, znojenje), občutek tiščanja v trebuhu zaradi povečanih organov, redkeje krvavitve zaradi motene funkcije trombocitov. Kar 40–50 % bolnikov je ob odkritju bolezni brez težav, bolezen pa ugotovimo ob slučajnem pregledu krvne slike. Pri več kot polovici bolnikov s kliničnim pregledom ugotovimo močno povečano vranico, redkeje jetra [6-8].

## 3 DIAGNOSTIKA

Za potrditev diagnoze KML napravimo pregled celotne krvne slike ter izvedemo punkcijo (citološki pregled) in biopsijo (histološki pregled) kostnega mozga. Celice in tkiva pregledamo z mikroskopom. Za citogenetske in molekularno-genetske preiskave za dokaz prisotnosti kromosoma Ph in/ali zlitega gena *BCR-ABL1* pa uporabimo metode molekularne biologije.

S pregledom krvne slike ugotovimo, da se močno razraščajo celice bele vrste (levkociti) vseh razvojnih stopenj, občasno je lahko povečano tudi število trombocitov. V začetku je anemija blaga ali je ni, stopnjuje se, ko KML napreduje. Število levkocitov je večinoma  $50 - 200 \times 10^9/L$ , lahko tudi več (pri zdravih ljudeh  $4 - 10 \times 10^9/L$ ) [1, 2, 12].

Histološki in citološki pregled kostnega mozga pokaže veliko gostoto celic, povečan je delež nezrelih celic v granulocitni vrsti (predvsem mielocitov in metamielocitov), več je tudi eozinofilcev in bazofilcev. Eritroblasti (nezreli eritrociti) so maloštevilni. Pri nevtrofilnih granulocitih so opazni znaki motenega dozorevanja jedra, citoplazme in tudi granulacij. V pospešenem obdobju ali blastni preobrazbi pri mikroskopskem pregledu opazimo povečano število levkemičnih blastov v kostnem mozgu, velikokrat tudi v periferni krvi. Pogosteje gre za mieloblastno kot za limfoblastno preobrazbo KML, način zdravljenja je za vsako različen [1, 2].

Prisotnost kromosoma Ph dokažemo s standardno citogenetsko preiskavo (kariotipizacija) na vzorcu kostnega mozga. Rezultat izrazimo kot delež (%) pozitivnih celic (v metafazi) s kromosomom Ph. Zliti gen *BCR-ABL1* dokažemo na osnovi prisotnosti genskega prepisa, torej specifične mRNA za ta zliti gen. Uporabimo metode za analizo mRNA, in sicer verižno reakcijo s polimerazo in obratnim prepisovanjem (RT-PCR), ali pa za analizo DNA, in sicer fluorescenčno hibridizacijo *in situ* (FISH) v vzorcu periferne krvi ali kostnega mozga [2, 13].

## 4 ZDRAVLJENJE KML IN NOVOSTI V ZDRAVLJENJU

Zgodovinski mejniki v zdravljenju KML so potekali skozi zadnjih 100 let. Pravi preskok je povzročilo odkritje kromosoma Ph leta 1960 [5]. S tem odkritjem je postalo proučevanje KML za znanstvenike zelo zanimivo. Če je bilo pred letom 1960 zdravljenje KML predvsem simptomatsko z *obsevanjem vranice* in še prej z *arzenikom*, pa je po letu 1960 zdravljenje z *bussulfanom* prvič učinkoviteje kontroliralo število levkocitov. Okoli leta 1970 se je pojavilo zdravljenje s *hidroksiureo*, ki so jo bolniki boljše prenašali, prvič pa se je tudi preživetje blago podaljšalo. V letih 1975 in kasneje sledijo podatki o *alogenični presaditvi kostnega mozga* kot možnosti ozdravitve bolnikov s KML. V osemdesetih letih so z *interferonom alfa* pri nekaterih bolnikih dosegli popolni citogenetski odgovor in dolgo preživetje. V devetdesetih letih so znanstveniki prvič predlagali uporabo *zaviralcev tirozin-kinaze (angl. Tyrosine Kinase Inhibitor, TKI)* in substanco (GCP57148B) tudi razvili pri Ciba-Geigy. Danes to substanco imenujemo imatinib. Klinične raziskave je pričel Brian Druker. Temu sledi hitra zgodba o uspehu zdravljenja KML s TKI [14]. Tako so danes na voljo že TKI tretje generacije, pri katerih je rezistenca ob mutacijah v genu *BCR-ABL1* manjša in zato terapija učinkovita pri širšem krogu bolnikov z BCR-ABL1-pozitivno KML (preglednica 1) [15, 16].

### ALI STE VEDELI?

- Nekatero gensko spremembo, ki jih odkrijemo pri bolnikih z levkemijo ob pojavu bolezni, nam lahko služijo kot specifičen označevalec malignega kлона. S kvantitativnim PCR spremljamo raven tega označevalca med in po zdravljenju in tako ocenimo učinkovitost zdravljenja. Pravimo, da določimo minimalno preostalo bolezen.
- V Sloveniji imamo Združenje levkemičnih bolnikov in bolnikov z limfomi »L&L«, (limfom.levkemija@gmail.com), ki je bilo ustanovljeno 2007. Združenje je neprofitna organizacija, ki združuje bolnike, njihove sorodnike in prijatelje ter strokovnjake na področju levkemij in limfomov. Slovensko združenje je vključeno v Lymphoma Coalition and Myeloma Euronet in v CML Advocates Network, ki pomaga bolnikom s KML in njihovim svojcem.

### 4.1 ZDRAVLJENJE BOLNIKOV, KI JIH ODKRIJEMO V KRONIČNEM IN NAPREDOVALEM OBDOBJU BOLEZNI

Imatinib 400 mg/dan je bila standardna oblika zdravljenja bolnikov v kroničnem obdobju KML po evropskih priporočilih iz leta 2009 [13]. V letošnjem letu so izšla nova evropska priporočila (2013)[16]. Za bolnike v kroničnem obdobju KML priporočajo enega od treh TKI, ki so dobili dovoljenje evropske (EMA) in ameriške (FDA) agencije za zdravila za to indikacijo. Uporabimo lahko *imatinib* 400 mg/dan, *nilotinib* 300 mg/12 ur ali *dasatinib* 100 mg/dan. Ta tri zdravila lahko uporabimo tudi kot prvo, drugo ali naslednje linije zdravljenja KML. Uporabimo lahko standardne, zgoraj opisane odmerke, ali višje, tudi že ustaljene odmerke. *Bosutinib* 500 mg/dan sta odobrili FDA in EMA za KML-bolnike, ki ne prenašajo predhodnega zdravljenja (intoleranca), ali le-to ni bilo učinkovito (rezistenca). *Ponatinib* 45 mg/dan je odobrila FDA za intolerantne ali rezistentne bolnike na predhodno zdravljenje. *Radotinib* ima enako indikacijo in ga imajo le v Koreji. Na ameriškem tržišču je še *omacetaksin*, ki ni TKI, temveč spada v skupino homoharingtoninov. Priporočila zdravljenja kroničnega obdobja KML so v preglednici 2.

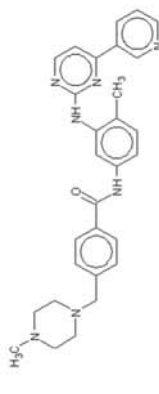
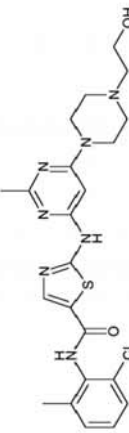
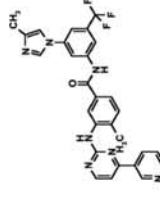
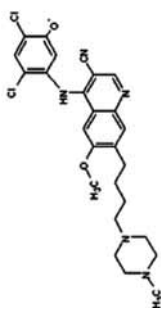
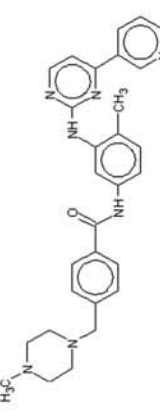
Busulfana ne priporočajo več. Hidroksiureo lahko predpišemo kratek čas pred uvedbo TKI, dokler ne potrdimo diagnoze KML. Skupna uporaba TKI in interferona alfa je možna, vendar poteka le v študijah. Zdravljenje s citostatiki v kroničnem obdobju KML ni priporočljivo, koristno pa je v pospešenem obdobju bolezni in v blastni preobrazbi kot priprava na presaditev krvotvornih matičnih celic (PKMC).

Alogenična PKMC (aloPKMC) še vedno ostaja edini način zdravljenja, s katerim lahko pozdravimo bolezen, in je pomembna za bolnike, ki se slabo odzivajo na zdravljenje s TKI. V zadnjih 14 letih odkar zdravimo s TKI (v Sloveniji 11 let), sodi aloPKMC v tretjo ali četrto linijo zdravljenja, ko odpove tudi druga generacija TKI.

Priporočila so pripravljena na osnovi učinkovitosti zdravil v dosedanjih kliničnih raziskavah. Izbira zdravila (TKI) pa je odvisna še od prenašanja in varnosti zdravila, značilnosti bolnika, njegove starosti in pridruženih bolezni, ki najpomembneje vplivajo na našo odločitev.

Preglednica 1: Kemijske in farmakološke lastnosti zaviralcev tirozin-kinaze BCR-ABL1.

Table 1: Chemical and pharmacologic characteristics of BCR-ABL1 tyrosine-kinase inhibitors.

	$t_{1/2}$	Kemijska struktura	Aktivnost pri prisotni mutaciji			Reference
			T315I	G250E	E255K/V	
Imatinib	18 h		-	-	-	[17, 18]
Dasatinib	3-5 h		-	+/ $\downarrow$	$\downarrow$	[19-22]
Nilotinib	17 h		-	+/ $\downarrow$	-	[23-25]
Bosutinib	32 h		-	+/ $\downarrow$	$\downarrow$	[25-27]
Ponatinib	24 h		+	+/ $\downarrow$	$\downarrow$ /-	[25, 28, 29]

Opomba: + nespremenjena aktivnost;  $\downarrow$  zmanjšana aktivnost; - ni aktiven



Preglednica 2: Priporočila zdravljenja kroničnega obdobja kronične mieločne levkemije (KML) [16].

Table 2: Chronic phase chronic myeloid leukemia (CML), treatment recommendations [16].

Zdravljenje kroničnega obdobja KML
Prvi nivo zdravljenja Imatinib ali nilotinib ali dasatinib HLA tipizacija bolnika in svojcev le v primeru slabe prognoze ob diagnozi
Drugi nivo zdravljenja, neprenašanje prvega TKI Uporabimo drugo obliko TKI
Drugi nivo zdravljenja, neuspeh zdravljenja z imatinibom (prvi nivo) Dasatinib ali nilotinib ali bosutinib ali ponatinib HLA tipizacija bolnika in svojcev
Drugi nivo zdravljenja, neuspeh zdravljenja z nilotinibom (prvi nivo) Dasatinib ali bosutinib ali ponatinib HLA tipizacija bolnika in svojcev, predvidevaj aloPKMC
Drugi nivo zdravljenja, neuspeh zdravljenja z dasatinibom (prvi nivo) Nilotinib ali bosutinib ali ponatinib HLA tipizacija bolnika in svojcev, predvidevaj aloPKMC
Tretji nivo zdravljenja, neuspeh zdravljenja in/ali neprenašanja druge generacije TKI Preostali TKI; predvidevaj aloPKMC
Mutacija T315I, Ponatinib HLA tipizacija bolnika in svojcev, iskanje nesorodnega darovalca, predvidevaj aloPKMC;

HLA – humani levkocitni antigeni; aloPKMC – alogenična presaditev krvotvornih matičnih celic; TKI – zaviralec tirozin kinaze.

## 4.2 ZDRAVLJENJE BOLNIKOV, KI JIH ODKRIJEMO V NAPREDOVALEM OBDOBJU BOLEZNI

V napredovalem obdobju bolezni se odločamo glede na to, ali so bili bolniki že zdravljeni s TKI ali ne. Novoodkriti bolniki v pospešenem obdobju ali blastni preobrazbi prejmejo enega od treh TKI v povečanem odmerku: imatinib 400 mg/12ur ali nilotinib 400 mg/12ur ali dasatinib 70 mg/12ur ali 140 mg/dan. Takoj so potrebni postopki za iskanje darovalca krvotvornih matičnih celic. AloPKMC priporočamo za vse bolnike v blastni preobrazbi KML, v pospešenem obdobju KML pa za tiste bolnike, ki ne dosežejo optimalnega odgovora na zdravljenje s TKI. Bolniki, ki pa so v pospešenem obdobju bolezni ali blastni preobrazbi kot napredovanje kroničnega obdobja in neodzivnosti na TKI, potrebujejo ponovno analizo eventualnih novonastalih mutacij v kinazni domeni BCR-ABL1. Zdravit je potrebno s TKI, ki še ni bil uporabljen oziroma glede na občutljivost prisotnih mutacij (preglednica 1 in referenci [15, 16]). V primeru mutacije T315I v tirozin-kinazi BCR-ABL1 je ponatinib edini učinkoviti TKI. S tem zdravljenjem želimo doseči ponovno kronično obdobje bolezni. Pred alogenično PKMC,

ki predstavlja edini način ozdravitve, bolniki z napredovalim obdobjem bolezni pogosto potrebujejo še intenzivno zdravljenje s citostatiki.

## 4.3 ODGOVOR NA ZDRAVLJENJE

Najpomembnejši prognostični dejavnik ob zdravljenju KML s TKI je odgovor na zdravljenje. V predhodnih priporočilih zdravljenja KML 2009 [13] je bila definicija odgovora na zdravljenje omejena na zdravljenje z imatinibom. V vmesnem obdobju so se pojavljale definicije odgovora na drugo generacijo TKI. V najnovejših priporočilih (2013) so opredelili, kakšen naj bo želeni odgovor na prvo raven zdravljenja ne glede na vrsto TKI (preglednica 3), in nato opredelili tudi zelene odgovore na drugi nivo zdravljenja v primeru neodzivnosti na imatinib.

Odgovore so opredelili kot: ustrezen odgovor, neuspeh zdravljenja in opozorila. Ustrezen odgovor omogoča preživetje, ki je primerljivo z ostalo zdravo populacijo. Neuspeh zdravljenja pomeni, da morajo bolniki prejeti drugo obliko zdravljenja, zaradi nevarnosti napredovanja bolezni in smrti. Vmesno področje zajemajo opozorila, ki pomenijo, da

**Preglednica 3.** Definicija odgovora na prvo zdravljenje kronične mieločne levkemije (KML) z zaviralci tirozinske kinaze (TKI). Definicije so iste za bolnika v kroničnem in napredovalem obdobju bolezni [16].

**Table 3.** Definition of the response to inhibitor of tyrosine kinase (TKI) for chronic myeloid leukemia (CML) patients, firstline. The definitions are the same for patients in chronic, advanced and blast phases of the disease [16].

ČAS	USTREZEN ODGOVOR	OPOZORILA	NEUSPEH
Ob diagnozi	-	Visoko rel. tveganje ali Klonske kromosomske nepravilnosti v Ph+ celicah	-
Po 3 mesecih	BCR-ABL1 ≤ 10% in/ali Ph+ ≤ 35%	BCR-ABL1 > 10% in/ali Ph+ 36-95%	Ni PHO in/ali Ph+ >95%
Po 6 mesecih	BCR-ABL1 < 1% in/ali Ph+ 0	BCR-ABL1 1-10% in/ali Ph+ 1-35%	BCR-ABL1 >10% In/ali Ph+ >35%
Po 12 mesecih	BCR-ABL1 ≤ 0,1%	BCR-ABL1 > 0,1-1%	BCR-ABL1 >1% In/ali Ph+ > 0%
Potem in kadarkoli	BCR-ABL1 ≤ 0,1%	Dodatne kromosomske nepravilnosti v Ph- celicah (-7, or 7q-)	Izguba PHO Izguba PCitO Potrjena izguba glavnega MoLO Mutacije (npr: T315I) Klonske kromosomske nepravilnosti v Ph+ celicah

PHO-popolni hematološki odgovor, PCitO- popolni citogenetski odgovor, Glavni MoLO-glavni molekularni odgovor

odziv bolezni na zdravljenje ni povsem optimalen, zahteva pogostejše kontrole in menjavo zdravila v primeru prehoda v skupino neuspešnega zdravljenja [16].

## 4.4 SPREMLJANJE USPEŠNOSTI ZDRAVLJENJA

Uspešnost zdravljenja spremljamo s celotno krvno sliko, standardizirano kvantitativno verižno reakcijo s polimerazo v realnem času (kvantitativni PCR) in/ali s citogenetsko preiskavo ter preiskavo FISH. Odgovor na zdravljenje ocenimo ob treh, šestih in dvanajstih mesecih od začetka zdravljenja s TKI (preglednica 3). Odgovor na zdravljenje ocenjujemo na treh ravneh: na nivoju še prisotnih kliničnih znakov bolezni (t.i. hematološki odgovor), na nivoju še prisotnih malignih celic s kromosomom Ph (celic Ph+) (t.i. citogenetski odgovor) ter na nivoju (še) prisotnega izražanja zlitega gena *BCR-ABL1* (t.i. molekularni odgovor). Zdravljenje je uspešno, kadar ni več kliničnih znakov in sprememb v krvni sliki, kar se opredeli kot popolni hematološki odgovor, PHO), ko s citogenetsko preiskavo ne ugotovimo več celic Ph+

in kostnem mozgu (popolni citogenetski odgovor) in ko se število kopij gena *BCR-ABL1* zmanjša za več kot 1000-krat od začetne standardne vrednosti, kar opredelimo kot glavni molekularni odgovor (glavni MoLO). Nato učinek zdravljenja s TKI spremljamo s standardiziranim kvantitativnim PCR na tri mesece iz vzorca periferne krvi vse do doseženega stabilnega glavnega MoLO, nato na tri do šest mesecev. Ob kontrolah rutinsko opravimo tudi pregled krvne slike in drugih biokemičnih parametrov za oceno delovanja ledvic, jeter in statusa železa v telesu. V primeru rezistence na zdravljenje s TKI, poslabšanja (nepojasna anemija, levkopenija in trombocitopenija) oz. napredovanja bolezni opravimo še dodatne preiskave, ki pripomorejo k razjasnitvi vzrokov takšnega stanja bolezni. Te preiskave so citogenetska preiskava vzorca kostnega mozga, kjer ugotavljamo, ali so v celicah s kromosomom Ph (Ph+) ali v celicah brez kromosoma Ph (Ph-) prisotne še druge kromosomske spremembe, ugotavljanje pridobljenih mutacij v genu *BCR-ABL1*, ki lahko vplivajo na učinek zdravljenja s TKI, in citološki in histološki pregled kostnega mozga [16].

Najpomembnejša in najboljčutiljivejša preiskava za spremljanje uspešnosti zdravljenja KML je standardizirani kvantitativni PCR, s katerim določimo raven izražanja gena *BCR-ABL1* v levkocitih periferne krvi. Raven izražanja gena *BCR-ABL1* predstavlja razmerje med številom kopij prepisa *BCR-ABL1* in številom kopij prepisa *ABL1*, določenih s kvantitativnim PCR. Razmerje izrazimo kot delež, odstotek (%) na mednarodnem desetiškem logaritmskem merilu (International Scale, IS), kjer 10 %, 1 %, 0,1 %, 0,01 %, 0,0032 % in 0,001 % ustreza zmanjšanju za 1, 2, 3, 4, 4.5 in 5 logaritmov pod začetno standardno vrednostjo, ki so jo določili v raziskavi IRIS [30, 31]. V tej raziskavi je bila začetna standardna vrednost (100 %) določena kot mediana vrednosti razmerja *BCR-ABL1* in referenčnega gena *BCR30* nezdravljenih bolnikov v kroničnem obdobju bolezni. Pomembna ugotovitev te raziskave je, da velika večina bolnikov s KML, zdravljenih z imatinibom, doseže popolni citogenetski odgovor in da imajo bolniki, ki dosežejo glavni MoIO po 18 mesecih zdravljenja z imatinibom, zelo veliko verjetnost, da bolezen v 5 letih ne bo napredovala [32, 33]. Glavni MoIO (0,1 %, angl. Major Molecular Response, MMR) je v raziskavi ustrezal zmanjšanju za 3 desetiške logaritme od začetne standardne vrednosti (100 %). Ti vrednosti sta tudi osnova za mednarodno desetiško logaritmsko merilo [31]. Pravimo, da ima laboratorij standardiziran kvantitativni PCR v realnem času za določanje izražanja ravni gena *BCR-ABL1*, če lahko predstavi rezultate na mednarodnem merilu.

Pri novejših zdravilih, kot sta nilotinib in dasatinib, je delež bolnikov, ki doseže glavni MoIO v krajšem času večji. Tudi delež bolnikov z globljim MoIO odgovorom kot je glavni MoIO, npr. zmanjšanje števila levkemičnih celic za 4 (MoIO 4.0) ali 4.5 logaritma (MoIO 4.5), je večji. Molekularni odgovor 4.5 je že tista stopnja, pri kateri je v laboratoriju težko izmeriti prepis *BCR-ABL1* s kvantitativnim PCR oziroma izračunati, kakšna je občutljivost kvantitativnega PCR, s katero bi lahko zanesljivo določili to stopnjo odgovora [16].

Preiskavo kvantitativni PCR opravimo čimprej, takrat ko znamo pomemben porast ravni izražanja *BCR-ABL1* (npr. porast ravni za 0,5 do 1,0 logaritem; > 5 X). Porast ne pomeni nujno neuspeha zdravljenja, ampak je razlog potrebno raziskati. Možni vzroki so prekinitve ali opustitev jemanja zdravila ali odpornost proti zdravljenju. Čeprav je vzrokov za pojav odpornosti proti zdravljenju s TKI več, sta klonska evolucija in pojav točkovnih mutacij v kinazni domeni beljakovine *BCR-ABL1* najpomembnejša dejavnika, ki sta medsebojno povezana [16, 34]. Drugi vzroki so vpliv na

farmakokinetiko zdravila in aktivacija alternativnih signalnih poti, ki vodijo do rasti celic neodvisno od *BCR-ABL1* [34].

#### 4.4.1 Pojav drugih kromosomskih sprememb pri kronični mieloični levkemiji

Druge kromosomske spremembe v celicah Ph+ ali Ph- lahko ugotovimo ob pojavu bolezni, praviloma pa ko bolezen napreduje. Pri 80 % bolnikov v blastni krizi ugotovimo dodatne kromosomske spremembe. Fenomen je poznan in opisan kot klonska evolucija. Dodatne kromosomske spremembe, kot so trisomija kromosoma 8, trisomija kromosoma Ph [+der(22)t(9;22)(q34;q11)], izokromosom 17 (i(17)(q10)), trisomija 19 in ider(22)(q10)t(9;22)(q34;q11) znotraj klona celic Ph+ vplivajo na potek bolezni, potek bolezni je manj ugoden. Klonalne kromosomske spremembe v celicah Ph- kostnega mozga se lahko pojavijo v 5 do 10 % bolnikov. Najpomembnejše so spremembe kromosoma 7 (monosomija 7 ali delecija dela kromosoma 7 (del(7q)), ker nakazujejo na tveganje za mielodisplazijo in akutno levkemijo, kar je lahko razlog za odločitev za dolgoročno spremljanje zdravljenja bolnika z biopsijo kostnega mozga. Preiskavo FISH večinoma uporabljamo za potrditev popolnega citogenetskega odgovora, kjer je rezultat negativen, ali za opredelitev ali potrditev dodatne kromosomske spremembe v Ph+ ali v Ph-negativnih celicah [16].

#### 4.4.2 Pojav mutacij v genu *BCR-ABL1* pri kronični mieloični levkemiji

Eden izmed vzrokov za pojav odpornosti proti zdravljenju s TKI je pojav točkovnih mutacij v genu *BCR-ABL1*. Klinično pomembne mutacije določimo s klasičnim sekvenciranjem, določitev nukleotidnega zaporedja odseka DNA v *BCR-ABL1*, ki kodira kinazno domeno beljakovine *BCR-ABL1* [15, 16]. Med njimi so nekatere, ki močno vplivajo na odzivnost na zdravljenje s TKI. Takšna mutacija je tudi zamenjava treonina za izolevcin na mestu 315 (T315I) aminokislinskega zaporedja beljakovine *BCR-ABL1*, ki povzroči pojav klona, ki je odporen proti imatinibu, nilotinibu in dasatinibu. Za nilotinib in dasatinib je manj odpornih mutacij kot za imatinib in se med seboj ne pokrivajo, razen mutacije T315I [15, 16, 35].

## 4.5 PRENEHANJE ZDRAVLJENJA IN NOSEČNOST

Velja priporočilo, da bolniki s KML, ki imajo optimalen odgovor na zdravljenje s TKI, neomejeno dolgo nadaljujejo zdravljenje v standardnem odmerku zdravila. Že nekaj let



potekajo kontrolirani poskusi prenehanja zdravljenja pri bolnikih, ki so vzdrževali dlje časa globok molekularni odgovor MoIO 4.5 in več. V Evropi je najbolj znana študija STIM (stop imatinib). 40 % bolnikov je kljub prenehanju jemanja zdravila obdržalo globok molekularni odgovor 1-4 leta. Pri drugih pa so s ponovnim zdravljenjem hitro zopet dosegli želeni odgovor. Vendar pa so podatki še preskopi za priporočila o prenehanju jemanja TKI. Druga možnost je intermitentno zdravljenje z imatinibom. V redkih primerih pri posameznih bolnikih lahko izven študije prenehamo zdravljenje s TKI, če imamo kvalitetno, mesečno laboratorijsko spremljanje bolnika. To je še posebej pomembno za obdobje nosečnosti, saj je zdravljenje s TKI kontraindicirano ob spočetju zarodka in v nosečnosti [13, 16].

## 5 NEŽELENI UČINKI PRI ZDRAVLJENJU KRONIČNE MIELOIČNE LEVKEMIJE Z ZAVIRALCI TIROZIN-KINAZE TER UKREPANJE IN VLOGA FARMACEVTA

Pri zdravljenju s TKI se lahko pojavijo hematološki in nehematološki neželeni učinki (NŽU) (preglednica 4). Slednji so pogostejši in so običajno posledica zavore kostnega mozga.

Najbolj izražen *hematološki NŽU* je *nevtropenija*, torej stanje z znižanim številom nevtrofilnih granulocitov v krvi. Redkeje se pojavita tudi trombocitopenija (zmanjšanje trombocitov) in anemija (zmanjšanje eritrocitov) v krvi. Ker so nevtrofilni granulociti odgovorni predvsem za fagocitozo tujkov in/ali bakterij, je pri tem NŽU povečana nevarnost okužb. Zato je prvi ukrep usmerjen v preprečevanje oziroma izogibanje okužbam oziroma temu, da povečamo odpornost (vitaminski pripravki, ustrezna prehrana z dovolj sadja in zelenjave, gibanje). Nevtropenijo skušamo odpraviti z dodajanjem rastnih dejavnikov, ki pospešijo razvoj novih nevtrofilcev v kostnem mozgu in omogočijo, da se

Preglednica 4: Neželeni učinki zdravljenja z zaviralci tirozin-kinaze (TKI) [36].

Table 4: Adverse events associated with inhibitor of tyrosine kinase (TKI) [36].

	Imatinib 400 mg	Nilotinib 2 x 400mg	Dasatinib 2x70mg
<b>Hematološki</b>			
• Nevtropenija (stopnje 3 ali 4); NG <1 x 10 <sup>9</sup> /L	14-35%	28-37%	46-80%
• Trombocitopenija (stopnje 3 ali 4); Tr <50 x10 <sup>9</sup> /L	8-20%	28-37%	41-81%
• Anemija (stopnje 3 ali 4)	3-7%	8-23%	18-75%
<b>Nehematološki</b>			
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Slabost</li> <li>• Driske</li> <li>• Zastoj tekočine (plevralni, perikardialni izliv, edemi, ascites)</li> <li>• Prebavne težave</li> <li>• Mišični krči</li> <li>• Izpuščaji</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zvečana lipaza</li> <li>• Zvišan krvni sladkor</li> <li>• Zvečan bilirubin</li> <li>• Zvečane transaminaze</li> <li>• Izpuščaj</li> <li>• Srbenje kože</li> <li>• Slabost</li> <li>• Glavobol</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zastoj tekočine (plevralni, perikardialni izliv, edemi, ascites)</li> <li>• Dušenje</li> <li>• Driske</li> <li>• Glavobol</li> <li>• Utrujenost</li> <li>• Izpuščaj</li> <li>• Bruhanje</li> </ul>

NG-nevtrofilni granulociti, Tr-trombociti.

njihovo število v krvi spet normalizira. Dodajamo granulocitne rastne dejavnike, za zdravljenje anemij pa epoetine vkombinacijski pripravki železa [36].

Nehematološki NŽU pri zdravljenju s TKI so redkejši in zelo različni.

Slabost je pogost nehematološki NŽU in se lahko pojavi pri 50 % bolnikov, zdravljenih z imatinibom. Slabosti lahko močno zmanjšajo sodelovanje bolnikov pri zdravljenju, nekateri celo prenehajo s terapijo, zato je smiselno učinkovito ukrepanje proti slabosti. Slabost je manjša, če bolniki imatinib jemljejo s hrano in tekočino, kar pa ni priporočljivo pri terapiji z nilotinibom, saj ga je potrebno jemati na prazen želodec. Za preprečevanje slabosti običajno dodatno predpišemo antiemetike.

Zadrževanje vode je NŽU, ki je bolj izražen pri zdravljenju z imatinibom kot nilotinibom. Pojavijo se relativno blagi simptomi, kot npr. otekline vek in gležnjevi, vendar so ascites, peritonealni in perikardialni izlivi lahko resni NŽU pri terapiji z dasatinibom in ju zdravimo z diuretiki, včasih pa je potrebno prekiniti terapijo z dasatinibom.

Srčno popuščanje pri zdravljenju z imatinibom ni nič pogostejše kot v ostali populaciji, vendar je na to potrebno bolnika opozoriti. Previdnost pa je potrebna pri terapiji z dasatinibom, ker je lahko povezan s podaljšanjem vala QT pri preiskavi EKG. Priporočljivo je, da pred uvedbo terapije preverimo EKG, nivo kalija in magnezija ter se izogibamo zdravilom, ki prav tako podaljšujejo val QT.

Okužba z varicelo zoster je redka in se uspešno pozdravi z virustatikami (npr. aciklovir), potrebno pa je spremljanje zaradi nevarnosti ponovitve.

Drugi NŽU, ki se lahko pojavijo pri terapiji s TKI, so driske, prebavne motnje, izpuščaji, glavoboli in mišični krči (pri imatinibu). Farmacevt lahko pomaga pri lajšanju teh NŽU z zdravili ali zdravilnimi učinkovinami oziroma prehranskimi dopolnili.

neodzivnih na zdravljenje s TKI ali pa bolezen napreduje kljub zdravljenju s TKI. Na razpolaga so še presaditev krvotvornih matičnih celic, če je bolnik v kondiciji oziroma primerne starosti, in druge oblike raziskovalnega zdravljenja v študijah [11]. Resni NŽU zdravljenja s TKI so redki, vendar je pomembno, da jih prepoznamo in ustrezno ukrepamo. Drugi NŽU, ki se lahko pojavijo pri terapiji s TKI, so driske, prebavne motnje, izpuščaji, glavoboli in mišični krči (pri imatinibu). Farmacevt lahko pomaga pri lajšanju teh NŽU z zdravili ali zdravilnimi učinkovinami oziroma prehranskimi dopolnili.

## 7 LITERATURA

1. Vardiman JW, Melo JV, Baccarani M and Thiele J. Chronic myelogenous leukemia BCR-ABL1 positive. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. IARC, 2008: 32-37.
2. Modic M. Mieloproliferativne novotvorbe. In: Košnik M, Mrevlje F, Štajer D, Černelč P, Koželj M. Interna medicina. Littera Picta, d.o.o., Slovensko medicinsko društvo, 2011: 1312-15.
3. Pretnar J, Mlakar U, Černelč P, Andoljšek, D. Krvne celice. In: Košnik M, Mrevlje F, Štajer D, Černelč P, Koželj M. Interna medicina. Littera Picta, d.o.o., Slovensko medicinsko društvo, 2011: 1243-50.
4. Rowley J. A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature* 1973; 243: 290-293.
5. Nowell PC, Hungerford DA. A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. *Science* 1960; 142: 1497.
6. Hehlmann R, Hochhaus A, Baccarani M, European LeukemiaNet. Chronic myeloid leukemia. *Lancet* 2007; 370: 342-50.
7. Sawyers C. Chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999; 340: 1330-40.
8. Van Etten RA. Clinical manifestations and diagnosis of chronic myelogenous leukemia. In: UpToDate, version 24.7.2013, 2013.
9. Radich J. Chronic Myeloid Leukemia 2010: Where Are We Now and Where Can We Go? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010; 2010:122-8. doi: 10.1182/asheducation-2010.1.122.
10. Preložnik Zupan I, Pajic T, Glaser M, Grmek-Zemljic T, Grat M, Fikfak N. Epidemiološki podatki bolnikov s kronično mieloično levkemijo v Sloveniji. *Zdrav Vestn* 2008; 77: 51-5.
11. Preložnik Zupan I, Pajič T, Glaser M, et al. Uspešnost zdravljenja KML v Sloveniji v obdobju inhibitorjev tirozinske kinaze. *Zdrav Vestn* 2012; 81: 56-64.
12. Pretnar J, Žontar D, Podgornik H, Pajič T. Laboratorijske preiskave v klinični hematologiji. In: Košnik M, Mrevlje F, Štajer D, Černelč P, Koželj M. Interna medicina. Littera Picta, d.o.o., Slovensko medicinsko društvo, 2011: 1251-61.
13. Baccarani M, Cortes J, Pane F, et al. Chronic Myeloid Leukemia: An Update of Concepts and Management Recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 2009; 27: 6041-51.

## 6 SKLEP

Z razvojem tarčnih zdravil, zaviralcev tirozin-kinaze, se je strategija zdravljenja KML povsem spremenila, s tem pa tudi kakovost življenja in preživetje bolnikov. Odgovor na zdravljenje nastopi hitro in v večini primerov tudi traja. Bolniki s KML z leti razvijejo stabilne molekularne odgovore, ki jih spremljamo z visoko občutljivim načinom, standardiziranim kvantitativnim PCR. Manjši del bolnikov s KML je

14. Deininger MW. Chronic Myeloid Leukemia: an historical perspective. *Hematology Am Soc Hematol Educ Progra*, 2008; 2008:418. doi: 10.1182/asheducation-2008.1.418.
15. Soverini S, Hochhaus A, Nicolini FE, Gruber F, Lange T, Saglio G, et al. BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: recommendations from an expert panel on behalf of European LeukemiaNet. *Blood* 2011; 118: 1208-15.
16. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*, 2013; 122: 872-84.
17. Hochhaus A, Kreil S, Corbin AS, et al., Molecular and chromosomal mechanisms of resistance to imatinib (STI571) therapy. *Leukemia* 2002; 16: 2190-6.
18. Shah NP, Nicoll JM, Nagar B. et al., Multiple BCR-ABL kinase domain mutations confer polyclonal resistance to the tyrosine kinase inhibitor imatinib (STI571) in chronic phase and blast crisis chronic myeloid leukemia. *Cancer Cell* 2002; 2: 117-25.
19. Soverini S, Colarossi S, Gnani A, et al. Resistance to dasatinib in Philadelphia-positive leukemia patients and the presence or the selection of mutations at residues 315 and 317 in the BCR-ABL kinase domain. *Haematologica* 2007; 92: 401-4.
20. Talpaz M, Shah N P, Kantarjian H, et al. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med* 2006; 354: 2531-41.
21. Gruber FX, Ernst T, Porkka K, et al. Dynamics of the emergence of dasatinib and nilotinib resistance in imatinib-resistant CML patients. *Leukemia* 2011; 26: 172-7.
22. McCormack PL and Keam SJ. Dasatinib: a review of its use in the treatment of chronic myeloid leukaemia and Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia. *Drugs* 2011; 71: 1771-95.
23. Hughes T, Saglio G, Branford S, et al. Impact of baseline BCR-ABL mutations on response to nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4204-10.
24. Martens UM. *Small Molecules in Oncology*. In: Schlag PM, Senn, H-J. *Recent Results in Cancer Research*, Springer-Verlag, 2010.
25. Redaelli S, Mologni L, Rostagno R, et al. Three novel patient-derived BCR/ABL mutants show different sensitivity to second and third generation tyrosine kinase inhibitors. *Am J Hematol* 2012; 87: E125-8. doi: 10.1002/ajh.23338. Epub 2012 Oct 9.
26. Amsberg GK, Schafhausen P. Bosutinib in the management of chronic myelogenous leukemia. *Biologics* 2013; 7: 115-22.
27. Cortes JE, Kantarjian H, Brummendorf TH, et al. Safety and efficacy of bosutinib (SKI-606) in chronic phase Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib. *Blood* 2011; 118: 4567-76.
28. Cassuto O, Dufies M, Jacquet A, et al. All tyrosine kinase inhibitor-resistant chronic myelogenous cells are highly sensitive to ponatinib. *Oncotarget* 2012; 3: 1557-65.
29. Cortes JE, Kantarjian H, Shah NP, et al. Ponatinib in refractory Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med* 2012; 367: 2075-88.
30. Drucker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, et al. Five-year follow-up of imatinib therapy for newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic-phase shows sustained responses and high overall survival. *N Eng J Med* 2006; 355: 2404-17.
31. Hughes T, Deininger M, Hochhaus A, et al. Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors - recommendations for 'harmonizing' current methodology for detecting BCR-ABL transcripts and kinase domain mutations and for expressing results. *Blood* 2006; 108: 28-37.
32. Iacobucci I, Saglio G, Rosti G, et al. Achieving a major molecular response at the time of a complete cytogenetic response (CCgR) predicts a better duration of CCgR in imatinib-treated chronic myeloid leukemia patients. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 3037-42.
33. Press RD, Love Z, Tronnes AA, et al. BCR-ABL mRNA levels at and after the time of a complete cytogenetic response (CCR) predict the duration of CCR in imatinib mesylate-treated patients with CML. *Blood* 2006; 107: 4250-6.
34. Apperley JF. Part I: Mechanisms of resistance to imatinib in chronic myeloid leukaemia. *Lancet Oncol* 2007; 8: 1018-29.
35. Pajič T, Lamovšek N, Fink M, Zupan Preložnik I, Černelč P. Analiza mutacij v kinazni domeni proteina BCR-ABL1 pri bolnikih s kronično mieloično levkemijo in z nezadostnim odgovorom na zdravljenje z zaviralcem tirozinske kinaze. *Zdrav Vestn* 2012; 81 supl 2: II-174-9.
36. Krstanoska F, Bricman Umek I, Fikfak N, Čeh M, Preložnik Zupan, I. Resni neželeni učinki zdravljenja kronične mieloične levkemije z zaviralci tirozinske kinaze - prikaz primerov in pregled literature. *Zdrav Vestn* 2011; 80: 413-21.