

# Uspešnost zdravljenja KML v Sloveniji v obdobju inhibitorjev tirozinske kinaze

CML treatment results in Slovenia in the era of tyrosin kinase inhibitors

Irena Preložnik Zupan,<sup>1</sup> Tadej Pajič,<sup>1</sup> Marjana Glaser,<sup>2</sup> Tatjana Grmek Zemljič,<sup>2</sup> Mateja Grat,<sup>3</sup> Nataša Fikfak,<sup>4</sup> Irena Bricman,<sup>5</sup> Marija Čeh,<sup>6</sup> Vlasta Petric,<sup>7</sup> Milica Skamagkoulis<sup>8</sup>

<sup>1</sup> Klinični oddelek za hematologijo, UKC Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana;

<sup>2</sup> Klinični oddelek za hematologijo in hematološko onkologijo, UKC Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor;

<sup>3</sup> Interni oddelek, Splošna bolnišnica Celje, Oblakova 5, 3000 Celje;

<sup>4</sup> Oddelek za hematologijo in revmatologijo, Splošna bolnišnica »Dr. Franca Derganca« Nova Gorica, Ul. padlih borcev 13, 5290 Šempeter pri Gorici;

<sup>5</sup> Oddelek za interno medicino, Splošna bolnišnica Slovenj Gradec, Gosposvetska 1, 2380 Slovenj Gradec;

<sup>6</sup> Interni oddelek, Splošna bolnišnica Novo mesto, Šmihelska c. 1, 8000 Novo mesto;

<sup>7</sup> Interni oddelek, Splošna bolnišnica Murska Sobota, Ul. dr. Vrbnjaka 6, 9000 Murska Sobota

<sup>8</sup> Študentka doktorskega študijskega programa statistike, Univerza v Ljubljani

## Izvilleček

**Izhodišča:** Kronična mieloična levkemija (KML) je maligna novotvorba krvotvorne matične celice, ki jo uvrščamo med mieloproliferativne bolezni. Velja za prvo maligno bolezen s poznano specifično kromosomsko nepravilnostjo, Kromosomom Philadelphia (Ph) t(9;22)(q34;q11), ki je postala model v raziskovanju in zdravljenju malignih bolezni. Z razvojem tarčnih zdravil, tirozinsko kinaznih inhibitorjev (TKI) po letu 2000, se je strategija zdravljenja KML povsem spremenila, s tem pa tudi kakovost življenja in preživetje bolnikov. V Sloveniji uporabljamo TKI od leta 2002. Prikazujemo uspešnost zdravljenja v slovenski populaciji bolnikov.

**Bolniki in metode:** Z retrospektivno analizo smo zajeli bolnike s KML, ki se zdravijo v vseh slovenskih hematoloških centrih. Pregledali smo obdobje od leta 2002 do konca 2011. Bolnike smo razdelili na tri skupine: (A) novoodkriti bolniki, ki smo jih zdravili med letoma 2002 in 2006, (B) novoodkriti bolniki od januarja 2007 do konca novembra 2011 in (C) vsi bolniki skupaj. Za takšno razdelitev smo se odločili, ker so smernice za zdravljenje KML izšle leta 2006 in nas zanima, ali smo bili zato kaj bolj uspešni.

**Rezultati:** Od začetka leta 2002 do konca 2011 smo v Sloveniji odkrili 164 novih bolnikov s KML (skupina A–74, skupina B–92). V skupini A je živih 56 (76 %) bolnikov, umrlo je 18 (24 %) bolnikov, 46 (62 %) jih ima ob zaključku raziskave glavni molekularni odgovor po zdravljenju. Preživetje bolnikov po devetih letih zdravljenja, če izključimo bolnike, ki so imeli presaditev KMC, je 80 %. 12 bolnikov je imelo presaditev KMC, živih je 6. V skupini B je živih 85 bolnikov (91 %), glavni molekularni odgovor je doseglo 49 bolnikov (52 %), 25 se jih zdravi manj kot 18 mesecev in rezultat ni relevanten. Presaditve KMC v tem obdobju ni imel noben bolnik s KML. Štiriletno preživetje bolnikov je 81 %. V celotni

skupini bolnikov (C) brez presaditve KMC smo dosegli glavni molekularni odgovor pri 64 % bolnikov, v 75 % z imatinibom. Zaradi neodzivnosti ali neprenašanja imatiniba 25 % bolnikov prejema drugo generacijo zaviralcev tirozinske kinaze, v 20 % dasatinib in v 80 % nilotinib.

**Zaključki:** Rezultati zdravljenja slovenske populacije bolnikov s KML so primerljivi z opisi v literaturi. Ker gre v celoti za retrospektivno raziskavo, moti pomanjkljivost podatkov. Pomembno je, da čim prej oživimo slovenski register bolnikov s KML.

## Abstract

**Background:** Chronic myeloid leukemia (CML) is a malignant myeloproliferative disorder of hematopoietic stem cells. It is the first malignancy with a known specific chromosomal abnormality, the Philadelphia (Ph) chromosome t(9;22)(q34;q11), which has become a model in the research and treatment of malignant diseases. With the development of targeted drugs, tyrosine kinase inhibitors (TKI) in the 21<sup>st</sup> century, the strategy of CML treatment has changed completely, and thus also the quality of life and survival. In Slovenia, the use of TKI started in 2002. We show the treatment results in the Slovenian population.

**Methods:** The retrospective analysis included patients with CML treated in all Slovenian hematology centres. We reviewed the period from 2002 to the end of 2011. Patients were divided into three groups: (A) newly diagnosed patients treated between 2002 and 2006, (B) newly diagnosed patients from January 2007 until the end of November 2011, and (C) all patients together. As the guidelines for the treatment of CML were published in 2006, we decided for this distribution of patients in order to find out whether our treatment results were any better because of that.

**Korespondenca/  
Correspondence:**

doc. dr. Irena Preložnik  
Zupan, dr. med.,  
Klinični oddelek za  
hematologijo,  
Univerzitetni klinični  
center Ljubljana,  
1000 Ljubljana  
E-mail: ipzupan@gmail.  
com; irena.zupan@kclj.si

**Ključne besede:**

kronična mieloična  
levkemija, uspešnost  
zdravljenja, Slovenija

**Key words:**

chronic myeloid  
leukemia, treatment  
results, Slovenia

**Citirajte kot/Cite as:**

Zdrav Vestn 2012;  
81 supl 2: 11-56-64

Prispelo: 8. maj 2012,  
Sprejeto: 29. jun. 2012

**Results:** From early 2002 until the end of 2011, 164 new patients with CML were detected in Slovenia (group A-74, Group B-92). In group A, 56 (76 %) patients are still alive, 18 (24 %) have died, and 46 (62 %) reached major molecular response. Overall survival of patients after nine years of treatment is 80 %. Out of 12 patients with HSCT, 6 are alive. In group B, 85 patients are alive (91 %), major molecular response was achieved in 49 patients (52 %), 25 have been treated for less than 18 months and the result is not relevant. In this period none of the patients had HSCT. Four-year survival is 81 %. In the total group of patient (C), major molecular response was achieved in

64 % of patients, in 75 % with imatinib. Because of intolerance or no response to imatinib, 25 % of patients are receiving second-generation tyrosine-kinase inhibitors, dasatinib in 20 % and nilotinib in 80 %.

**Conclusions:** Treatment results of the Slovenian CML patients' population are comparable with those published in the literature. Since this is an entirely retrospective study, many data are lacking, which is disturbing. From this point, it is important to revive the Slovenian registry of CML patients' population.

**Uvod**

Mineva 12 let, odkar je prvi bolnik na svetu s kronično mieloično levkemijo (KML), odporno na zdravljenje, prostovoljno prejel imatinib v klinični študiji. Od takrat smo deležni velikega uspeha zdravljenja KML z zaviralci tirozinske kinaze (TKI), ki so omogočili, da je smrtonosna bolezen postala kronična in obvladljiva pri večini bolnikov z zdravilom, ki ga jemljejo enkrat ali dvakrat dnevno v obliki tablete. Odgovor na zdravljenje nastopi hitro in v večini primerov tudi traja.<sup>1,2</sup> V nasprotju s prvotnimi ugotovitvami, da bodo maligne celice hitro postale odporne na zaviranje (inhibicijo) tirozinske kinaze Bcr/Abl, mnogi bolniki dejansko razvijejo po več letih zdravljenja vse globlji molekularni odgovor.<sup>3</sup> Le-tega spremljamo z visoko občutljivo metodo, RT-PCR (kvantitativna verižna reakcija s polimerazo v realnem času in z obratnim prepisovanjem) in pri nekaterih bolnikih dobimo sčasoma povsem negativen rezultat. Klinične raziskave predvidevajo, da bo verjetno lahko polovica teh bolnikov varno prenehala zdravljenje z imatinibom in ne bo prišlo do ponovitve bolezni.<sup>4</sup>

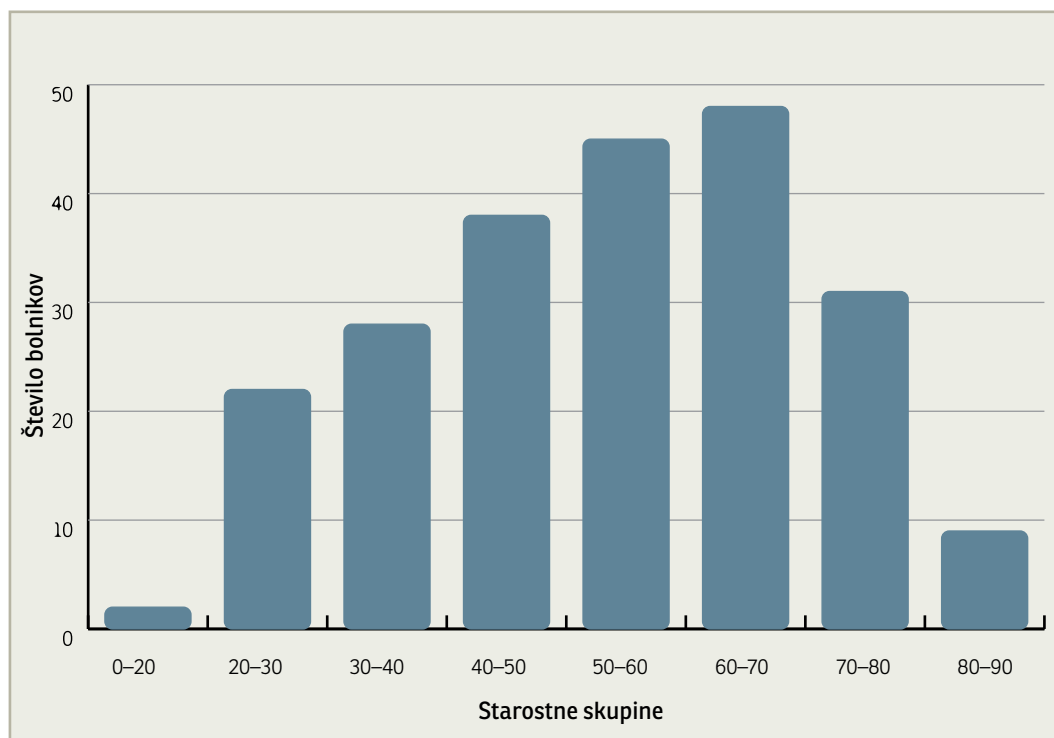
Bolniki v splošnem dobro prenašajo zdravljenje z imatinibom in drugo generacijo TKI, dasatinibom in nilotinibom. Resni neželeni učinki so redki.<sup>5</sup> Potrebna je previdnost pri uvajanju zdravila, predvsem pri starejši populaciji bolnikov s pridruženimi boleznimi. Na trg pa prihajata še dva TKI, bosutinib in ponatinib. Glede na podatke iz literature se neželeni učinki TKI ne prekriva-

jo in tako omogočajo pri bolnikih, ki ne prenašajo enega od zdravil, prehod na drugo, enako učinkovito zdravljenje.<sup>2</sup> Po priporočilih zdravljenja KML je jemanje imatiniba ali druge generacije TKI doživljenjsko.<sup>6,7,8</sup> Prenehanje jemanja TKI je zaenkrat dovoljeno le v klinični študiji.<sup>4</sup>

Manjši del bolnikov s KML je neodzivnih na zdravljenje ali pa bolezen napreduje kljub zdravljenju s TKI. Na razpolago imamo še presaditev krvotvornih matičnih celic (PKMC), če je bolnik v kondiciji oziroma primerne starosti, in druge oblike raziskovalnega zdravljenja v študijah.<sup>6,7,8</sup> Vzrokov za neuspeh zdravljenja je mnogo. Najprej je pomembno bolnikovo sodelovanje pri rednem jemanju zdravila, saj pri manj kot 90-odstotnem mesečnem prejemanju zdravila ne dosežemo želenega rezultata zdravljenja.<sup>9</sup> V tem procesu mora sodelovati zdravnik z ustrezno razlago in pogovorom, ki bolniku omogoči razumevanje resnosti sodelovanja. Klonska evolucija in pojav točkovnih mutacij sta naslednja najpomembnejša dejavnika odpornosti na zdravljenje s TKI.<sup>10</sup> Trenutno petletno preživetje bolnikov s KML presega 90 %, prehod v napredovalo obdobje bolezni, blastno preobrazbo, je le 1-2 % letno in z novimi zdravili še upada.<sup>1,7</sup> Letna incidence je 1-2 nova bolnika/100.000 prebivalcev, po naših podatkih v Sloveniji znaša 0,75 bolnika na sto tisoč prebivalcev.<sup>11</sup>

V Sloveniji smo pričeli zdraviti bolnike s KML z imatinibom v letu 2002. V tem letu smo zdravili dobrih 20 % bolnikov z imatinibom. V letu 2007 smo zdravili že več kot 80 % bolnikov v prvi liniji z imatinibom. Pri-

**Slika 1:** Bolniki po starostnih skupinah.



čeli smo tudi zdravljenje z drugo generacijo zaviralcev tirozinskih kinaz, z dasatinibom in nilotinibom, sprva v primeru neprenašanja imatiniba ali pri odpornosti na zdravljenje z imatinibom.<sup>11</sup> V letu 2012 je nilotinib pridobil indikacijo za prvi linijo zdravljenja KML. Enotno zdravljenje in spremljanje uspešnosti zdravljenja po priporočilih je v Sloveniji dobro urejeno. Vse bolnike obravnavajo specialisti hematologi. V prispevku prikazujemo uspešnost zdravljenja KML v Sloveniji v času TKI.

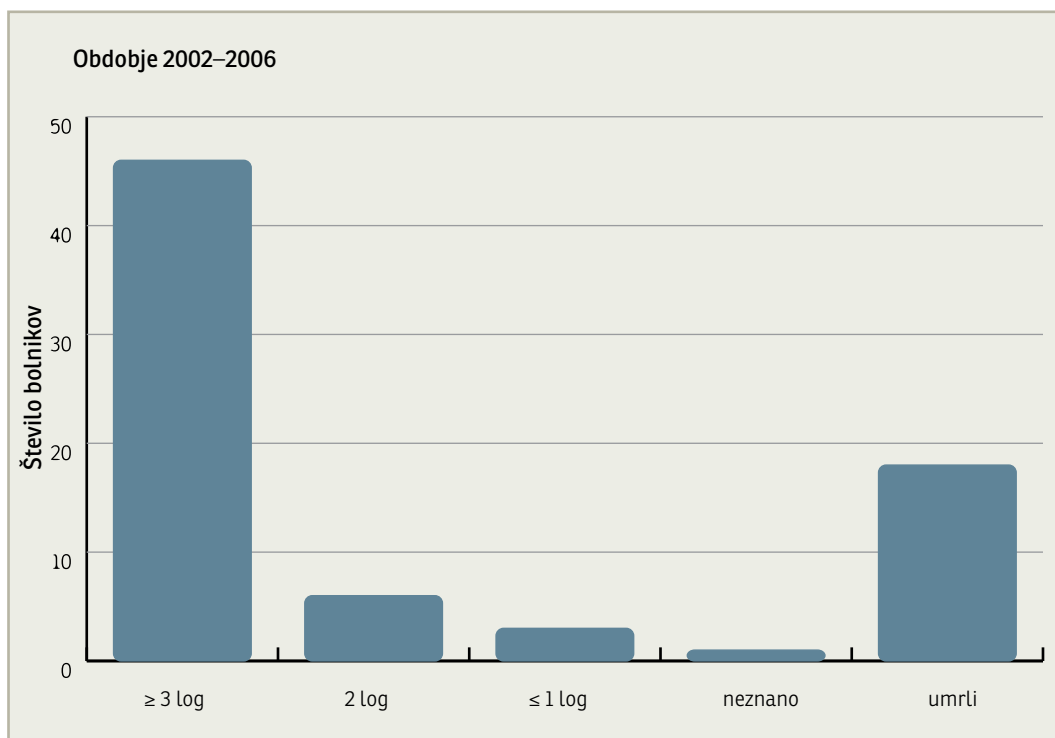
## Bolniki in metode dela

Zbrali smo osnovne podatke o bolnikih s KML, ki smo jih na novo odkrili (diagnosticirali) od januarja 2002 do vključno novembra 2011. Vse podatke smo zbirali retrospektivno. Za leto 2002 smo se odločili, ker predstavlja za slovenske bolnike s KML mejnik, tj. pričetek zdravljenja z zaviralcem tirozinske kinaze, imatinibom.

Obravnavano populacijo predstavljajo vsi bolniki s KML v Republiki Sloveniji v letih 2002 do 2011. Ker v Sloveniji velja dogovor, da se bolniki z diagnozo KML zdravijo v ambulantni specialista hematologa, smo podatke zajeli v vseh slovenskih bolnišnicah, ki imajo specializirane oddel-

ke za hematologijo (Univerzitetni klinični center – UKC – Ljubljana, UKC Maribor, Splošna bolnišnica (SB) Celje, SB Murska Sobota, SB Slovenj Gradec, SB Novo Mesto, SB »Dr. Franca Derganca« Nova Gorica). V vsaki bolnišnici smo zbirali podatke o številu novo odkritih bolnikov v posameznem letu, spolu, starosti ob diagnozi, kraju stalnega bivališča, obdobju KML ob postavitvi diagnoze, načinu zdravljenja v posameznem letu in uspehu zdravljenja, ki smo ga ocenjevali s hematološkim, citogenetskim in molekularnim odgovorom.<sup>6,7,8</sup> Ob ugotovitvi KML smo opredelili, za katero obdobje bolezni gre – kronično, pospešeno obdobje ali blastno preobrazbo. Popolni hematološki odgovor smo opredelili kot popolno normalizacijo krvne slike in netipljivo vranico pri fizikalnem pregledu. Ocenjevali smo ga med tretjim in šestim mesecem zdravljenja s TKI. O različnih stopnjah citogenetskega odgovora govorimo v odvisnosti od deleža Ph+ metafaz. Ocenjujemo ga ob enem letu zdravljenja s TKI, pri čemer moramo opraviti citološki pregled kostnega mozga. Tega podatka v splošnem nismo imeli. Molekularni odgovor pa določimo glede na stopnjo prepisa *bcr-abl*, določenega z RT-PCR vsake tri mesece zdravljenja. Za oceno zadostuje periferna kri. Molekularni odgovor za vse

**Slika 2:** Uspeh zdravljenja skupine bolnikov s KML, odkritih med 2002 in 2006, ob zaključku raziskave. Log – logaritmi zmanjšanja prepisa *bcr-abl*.



slovenske bolnike ocenjujemo v Specializiranem koagulacijskem laboratoriju Kliničnega oddelka za hematologijo v Ljubljani. Zaradi lažje obravnave smo za oceno odgovora na zdravljenje s TKI za hematološki odgovor izbrali 1-log zmanjšanja molekularnega odgovora, za oceno popolnega citogenetskega odgovora na zdravljenje s TKI 2-log zmanjšanja molekularnega produkta in za doseg glavnega molekularnega odgovora na zdravljenje s TKI 3-log zmanjšanja molekularnega produkta. Teh ocen se v zadnjem času poslužujejo tudi v literaturi.

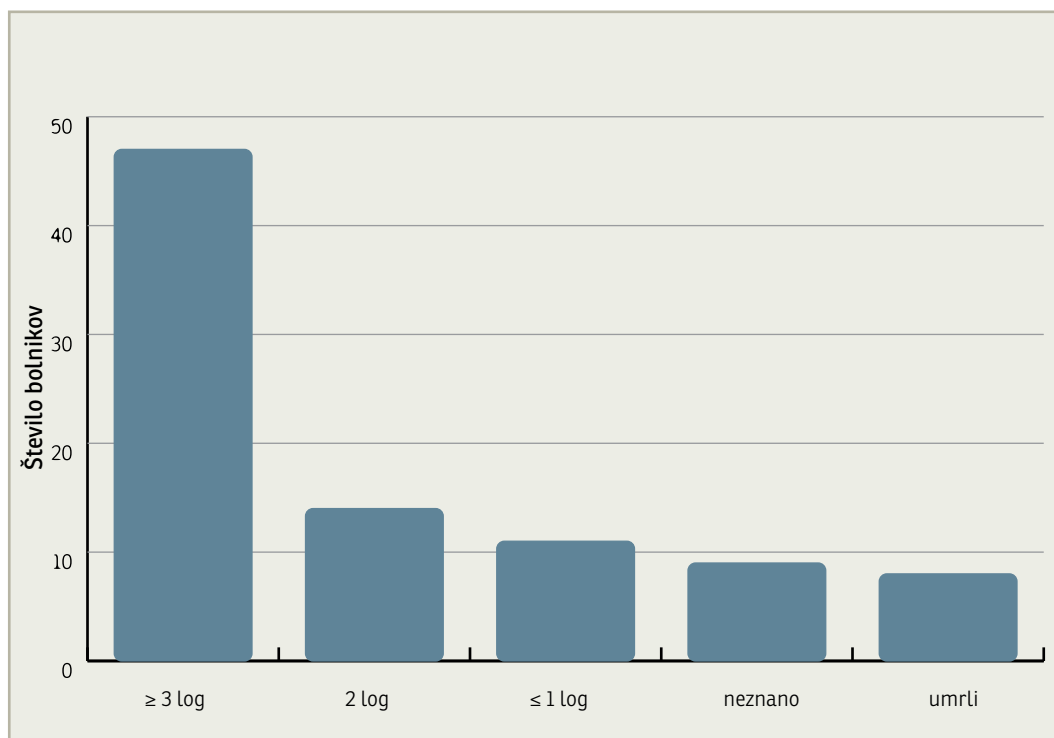
Za natančno oceno napovedne skupine po Sokalu, Hasfordu ali Eutosu je manjkalo veliko podatkov, zato smo ta podatek iz obravnave izločili.

Statistično obdelavo smo izvedli s programom MS Excel 2010 in MedCalc 2012. Bolnike smo razdelili v tri skupine, in sicer (A) skupina – ugotovljena bolezen med januarjem 2002 in 31. 12. 2006; (B) skupina – diagnoza od 1. 1. 2007 do konca novembra 2011 in (C) skupina – vsi bolniki skupaj. Za to razdelitev smo se odločili, ker so v letu 2006 izšla prva evropska priporočila zdravljenja KML s TKI. Zanimalo nas je, ali smo bili zato kaj bolj uspešni.

## Rezultati

Od januarja 2002 do novembra 2011 smo v Sloveniji zdravili 165 novih bolnikov s KML. Incidenco bolnikov po posameznih letih in po regijah v Sloveniji prikazuje Tabela 1, starostno porazdelitev pa Slika 1. Med obravnavanimi bolniki je bilo 71 žensk, povprečna starost je bila 59 let (19 do 88) in 94 moških, povprečna starost 55 let (18 do 86). Večino bolnikov smo odkrili v kroničnem obdobju bolezni – 156 (94 %), 6 (3 %) bolnikov v pospešenem obdobju bolezni in 3 (1,8 %) bolnike v obdobju blastne preobrazbe bolezni. Bolnike z blastno preobrazbo smo odkrili v letih 2003 (starost 27 let), 2006 (starost 67 let) in 2007 (starost 47 let). Vsi trije so bili sprva zdravljeni z imatinibom 400 do 600 mg. Prva bolnica je imela nesrodno presaditev februarja 2004 in je umrla po presaditvi zaradi akutne zavrnitve. Drugi bolnik je prejel kemoterapijo ob blastni preobrazbi, zdravljenje ni bilo uspešno. Pri tretjem bolniku je bilo uspešno zdravljenje z drugo generacijo TKI. Pri 12/165 bolnikov (7 %) smo opravili PKMC, 10 v letih 2002 in 2003, ko še nismo imeli na razpolago imatiniba za vse bolnike, pri dveh bolnikih po letu 2005 zaradi napredovanja bolezni ob zdravljenju z imatinibom. Oba bolnika živi-

**Slika 3:** Uspeh zdravljenja skupine bolnikov s KML, odkritih med 2007 in 2011, ob zaključku raziskave. Log – logaritmi zmanjšanja prepisa *bcr-abl*.



ta. Med prvimi desetimi bolniki s PKMC je zaradi različnih zapletov po presaditvi umrlo šest bolnikov.

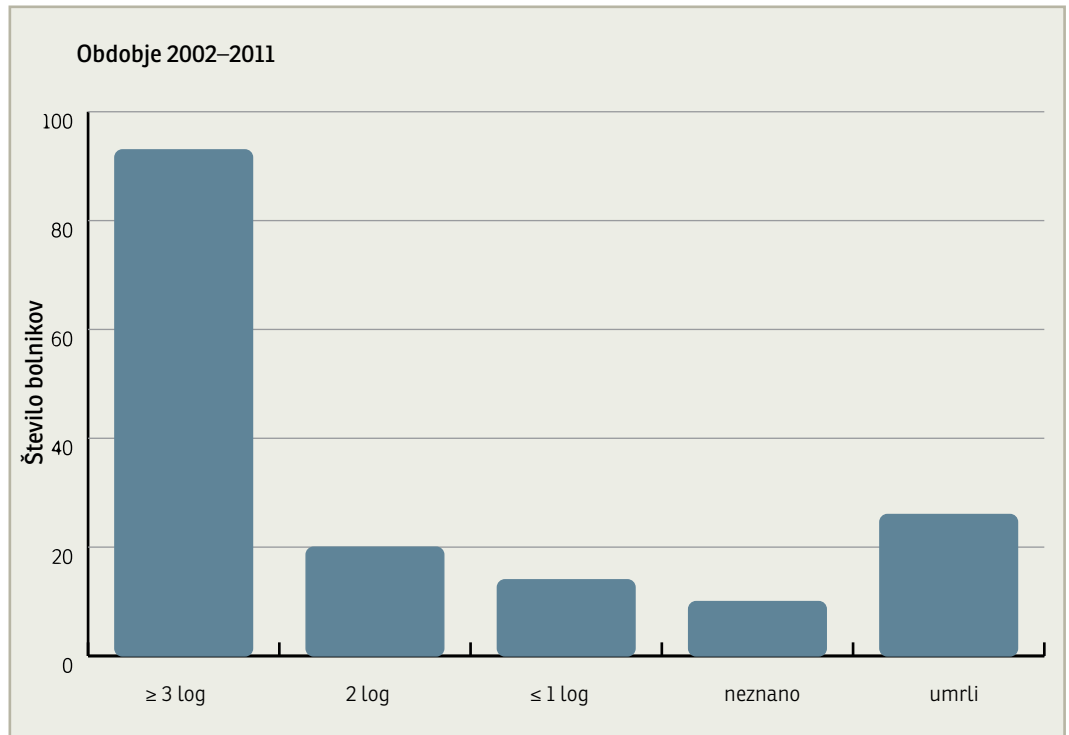
V skupini A smo obravnavali 74 bolnikov. Do zaključka raziskave je umrlo 18 (24 %) bolnikov, že opisanih šest po PKMC,

šest zaradi napredovanja bolezni, pri šestih vzrok smrti ni bil povezan s KML. Od 56 živih bolnikov je rezultat zdravljenja prikazan na Sliki 2. V skupini B smo obravnavali 89 bolnikov. Do zaključka raziskave je umrlo 8 bolnikov, trije zaradi napredovanja KML,

**Tabela 1:** Novi bolniki s KML v letih 2002–2011 po posameznih regijah v Sloveniji in skupaj.

Regija	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	Vsota/regijo
Gorenjska	1	3	1	1	0	2	0	2	1	2	13
Goriška	0	0	1	0	0	3	1	1	2	1	9
Koroška	1	0	0	1	0	3	0	2	2	0	9
Savinjska	2	2	3	3	0	2	3	6	0	1	22
Prekmurska	1	0	2	0	2	1	0	0	1	2	9
JV Slovenija	3	3	1	2	0	2	3	2	1	1	18
Zasavska	0	1	0	0	0	0	0	0	1	2	4
Osrednjeslovenska	2	6	3	5	6	5	6	4	4	4	45
Notranjsko-kraška	0	0	1	0	2	0	0	0	0	0	3
Obalno-kraška	1	2	2	1	0	2	3	0	1	0	12
Podravska	1	0	0	5	2	0	3	2	3	2	18
Spodnjeposavska	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	3
Število/leto	13	17	14	19	12	20	20	19	16	15	165
Odstotni delež	7,51 %	9,83 %	8,09 %	10,98 %	6,94 %	11,56 %	11,56 %	10,98 %	9,25 %	8,67 %	100 %

**Slika 4:** Uspeh zdravljenja vseh bolnikov s KML, odkritih med 2002 in 2011, ob zaključku raziskave. Log – logaritmi zmanjšanja prepisa *bcr-abl*.



pri ostalih petih vzrok smrti ni bil jasno povezan s KML. Za 81 živih bolnikov je ob zaključku raziskave rezultat zdravljenja prikazan na Sliki 3. V tem obdobju nismo imeli PKMC. V skupini je 17 bolnikov, ki so pričeli zdravljenje s TKI v letu 2011, zato rezultat še ni dokončen. Uspeh zdravljenja vseh bolnikov skupaj ob zaključku raziskave prikazuje slika 4. Zaradi neodzivnosti ali neprenašanja imatiniba 25 % bolnikov prejema drugo generacijo zaviralcev tirozinske kinaze, v 20 % dasatinib in v 80 % nilotinib.

Celokupno preživetje bolnikov in preživetje brez dogodka prikazujeta Sliki 5–6.

## Razpravljanje

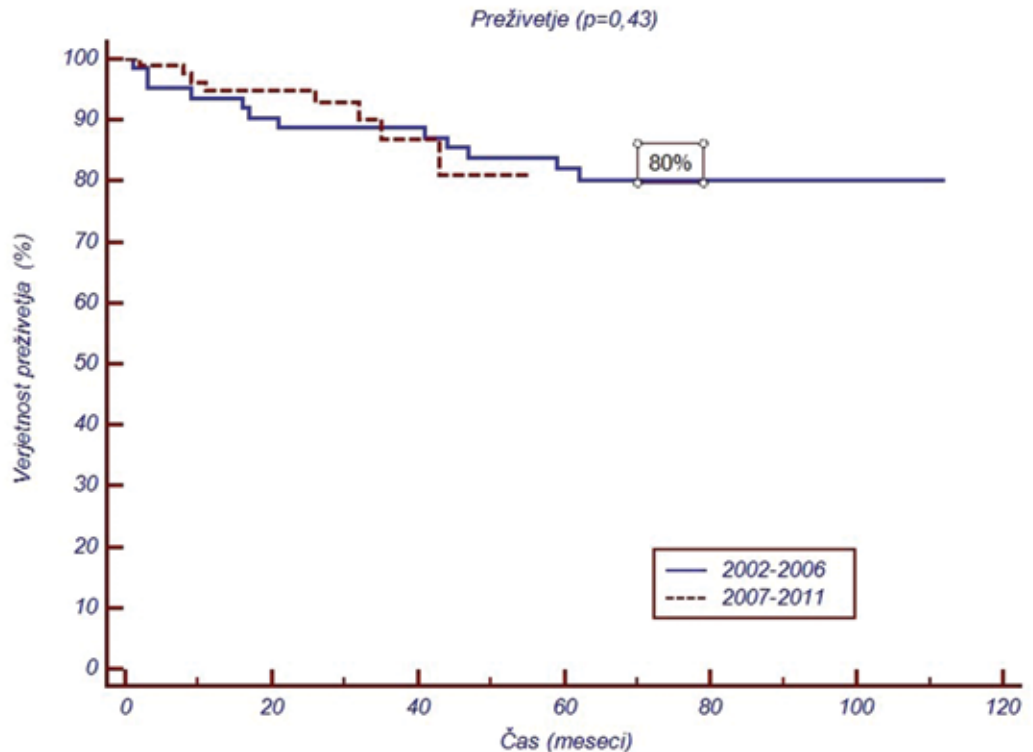
KML je dokaj redka maligna bolezen odrasle populacije. Zaradi značilne citogenetične spremembe je bila KML že vrsto let zelo zanimiva za različne strokovnjake. Rezultat tega zanimanja je zdravilo inhibitor tirozinske kinaze imatinib, ki je pomembno zmanjšal smrtnost bolnikov s KML. Še vedno pa s tem zdravilom bolezen ne pozdravimo, temveč jo uspešno nadzorujemo. Zanimalo nas je kako uspešni smo z zdravljenjem KML v Sloveniji. V literaturi v glavnem najdemo rezultate uspešnosti zdravljenja v študijah,

kjer gre za izbrano skupino bolnikov, redki so populacijski podatki.<sup>1,12-16</sup>

Incidenca KML v Sloveniji znaša 0,75 do 1/100000 prebivalcev. Pri pregledu incidence po spolu smo ponovno ugotovili prednost moških pred ženskami.<sup>11</sup> Tudi po starostnih skupinah incidenca z leti narašča in doseže vrh med 61. in 70. letom, kar se ujema z literaturo. Povprečna starost bolnikov je pomembno nižja, kot je opisana v literaturi, ki jo ocenjuje na 65 let.<sup>11</sup> Pri naši obravnavani populaciji je bila povprečna starost žensk 59 let, moških pa 55 let. Podobno in še nižjo starostno populacijo ocenjuje tudi češki in slovaški register CAMELIA. Tudi letna incidenca je 0,8–1,2/100000 prebivalcev, skoraj ustreza slovenski.<sup>16</sup> Pri pregledu bolnikov po posameznih regijah Slovenije je bila največja incidenca KML v Osrednjeslovenski regiji, za njo je Savinjska, JV Slovenija in Podravska regija.

Kar 94 % bolnikov smo odkrili v kroničnem obdobju KML, kar je nekoliko boljše kot v literaturi.<sup>16</sup> Le nekaj bolnikov smo odkrili v pospešenem obdobju bolezen ali blastni preobrazbi. Zdravili smo jih s PKMC in/ali TKI druge generacije. Tretjina bolnikov je umrla zaradi zapletov po PKMC ali napredovale bolezen. Do leta 2006 smo opravili PKMC pri 12 bolnikih s KML, v

**Slika 5:** Celokupno preživetje bolnikov s KML, ki smo jim ugotovili bolezen po letu 2002 in so bili zdravljeni v Sloveniji. Razdeljeni so v dve skupini 2002–2006 in 2007–2011. Izključili smo bolnike, pri katerih smo opravili presaditev krvotvornih matičnic celic.



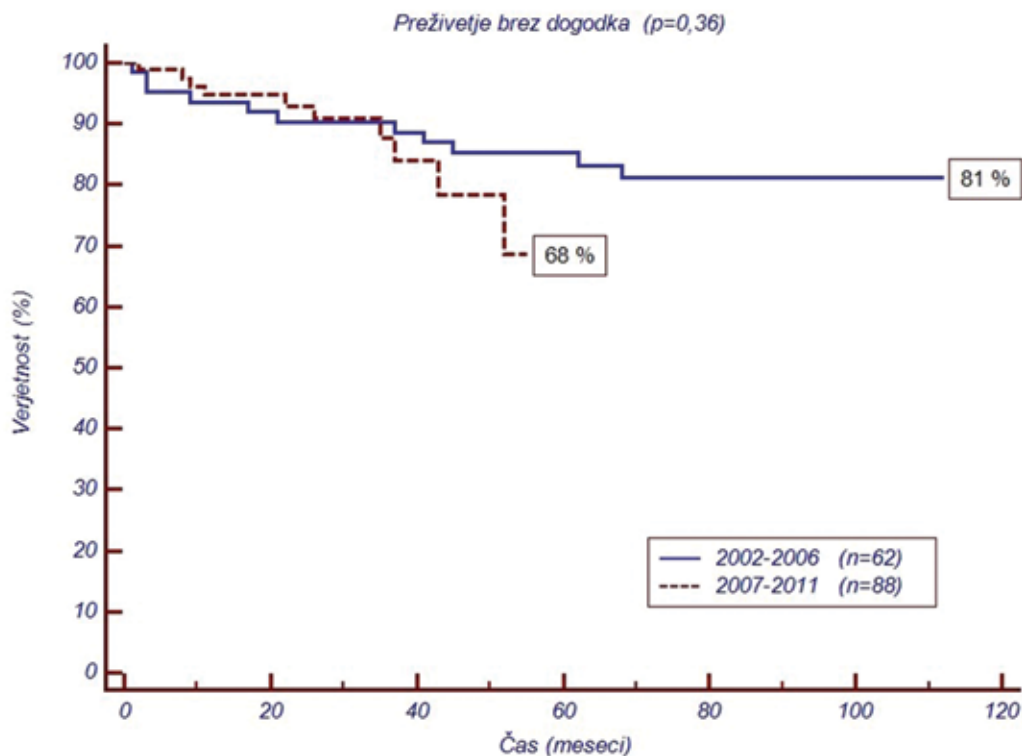
večini 2002 in 2003, ko še ni bilo možno predpisati imatiniba za vse bolnike, le dva bolnika sta imela PKMC kasneje zaradi napredovale bolezni. 4/12 bolnikov s PKMC so imeli pred presaditvijo napredovalo obdobje KML. Preživetje po PKMC je 50 %, kar je pomembno manj kot po zdravljenju s TKI.

Uspešnost zdravljenja z imatinibom in drugo generacijo TKI nam prikazujejo Slike 2–4. Med obdobjema 2002 do 2006 ter 2007 do 2011 nismo opazili pomembnih razlik v uspešnosti doseganja hematološke, citogenetične in molekularne remisije bolezni. Lahko pa opazimo nekoliko večji delež umrlih v prvem obdobju in tudi nekoliko večji delež bolnikov, ki so dosegli glavni molekularno odgovor na zdravljenje (82 %), kar pomeni zmanjšanje molekularnega produkta bcr-abl za tri logaritme ali več. V drugem obdobju se precejšnji delež bolnikov zdravi prekratko obdobje, da bi lahko zaključili, kakšen bo končen rezultat njihovega zdravljenja. Zato imamo v tem obdobju večji delež bolnikov v hematološki oziroma popolni citogenetični remisiji bolezni, niso pa še dosegli glavnega molekularnega odgovora. V literaturi pri pregledu 204 bolnikov v kroničnem obdobju KML, zdravljenih z imati-

nibom, po petih letih zdravljenja ugotavljajo v 82 % citogenetski odgovor in v 50 % glavni molekularni odgovor. 25 % bolnikov je prenehalo zdravljenje z imatinibom zaradi neprenašanja ali odpornosti.<sup>15</sup>

Preživetje bolnikov prikazujejo Slike 5–8. Celokupno preživetje vseh bolnikov s KML, odkritih od leta 2002, je 78 % in se za obe obdobji, ki smo jih ocenjevali, ne razlikuje. Preživetje brez dogodka je za vse bolnike skupaj nekoliko nižje in znaša 67 %. Ko ocenjujemo razliko med obema obdobjema je nakazan trend večjega pojavljanja dogodkov v obdobju po letu 2007. Morda smo v tem obdobju postali bolj natančni za oceno odpornosti na zdravljenje in se po objavljenih priporočilih zdravljenja KML hitreje odločamo za uvedbo druge generacije TKI. Razlaga je seveda tudi v tem, da imamo sedaj na razpolago zdravila druge generacije, prej pa jih nismo imeli. Tudi v literaturi približno četrtina do tretjina bolnikov razvije odpornost na zdravljenje z imatinibom ali pa ga ne prenašajo.<sup>12–16</sup>

**Slika 6:** Preživetje bolnikov s KML brez dogodka, ki smo jim ugotovili bolezen po letu 2002. Razdeljeni so v dve skupini 2002–2006 in 2007–2011. Izključili smo bolnike, pri katerih smo opravili presaditev krvotvornih matičnic celic.



## Zaključki

Rezultati zdravljenja slovenske populacije bolnikov s KML so primerljivi z opisi v literaturi. Ker gre v celoti za retrospektivno raziskavo, motijo pomanjkljivi podatki. Pomembno je, da čim prej oživimo slovenski register bolnikov s KML.



## Literatura

- Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2006; 355(23): 2408–17.
- Larson RA. CML: live long and prosper. *Blood* 2011; 118(17): 4499–500.
- Hughes TP, Hochhaus A, Branford S, Müller MC, Kaeda JS, Foroni L, et al. Long-term prognostic significance of early molecular response to imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia: an analysis from the International Randomized Study of Interferon and STI571 (IRIS). *Blood* 2010; 116(19): 3758–65.
- Mahon FX, Rea D, Guilhot J, Guilhot F, Huguët F, Nicolini F, et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(11): 1029–35.
- 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.
- Baccarani M, Saglio G, Goldman J, Hochhaus A, Simonsson B, Appelbaum F, et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2006; 108(6): 1809–20.
- Baccarani M, Cortes J, Pane F, Niederwieser D, Saglio G, Apperley J, et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 2009; 27(35): 6041–51.
- Preložnik Zupan I, Pajic T. Smernice za odkrivanje in zdravljenje kronične mieloične levkemije. *Zdrav Vestn* 2008; 77: 1–10.
- Jabbour EJ, Kantarjian H, Eliasson L, Megan Cornelison A, Marin D. Patient adherence to tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukemia. *Am J Hematol* 2012; [Epub ahead of print]
- Apperley JF. Part I. Mechanisms of resistance to imatinib in chronic myeloid leukaemia. *Lancet Oncol* 2007; 8 (11): 1018–29.
- Preložnik Zupan I, Pajic T, Glaser M, Grmek-Zemljic T, Grat M, Fikfak N, et al. Epidemiološki podatki bolnikov s kronično mieloično levkemijo v Sloveniji. *Zdrav Vestn* 2008; 77: 51–5.
- O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F, 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.
- Kantarjian HM, Talpaz M, O'Brien S, Jones D, Giles F, Garcia-Manero G, et al. Survival benefit with imatinib mesylate versus interferon-alpha-based regimens in newly diagnosed chronic-phase chronic myelogenous leukemia. *Blood* 2006; 108(6): 1835–40.
- Roy L, Guilhot J, Krahnke T, Guerci-Bresler A, Druker BJ, Larson RA, et al. Survival advantage from imatinib compared with the combination interferon-alpha plus cytarabine in chronic-phase chronic myelogenous leukemia: historical comparison between two phase 3 trials. *Blood* 2006; 108(5): 1478–84.
- de Lavallade H, Apperley JF, Khorashad JS, Milojkovic D, Reid AG, Bua M, et al. Imatinib for newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia: incidence of sustained responses in an intention-to-treat analysis. *J Clin Oncol* 2008; 26(20): 3358–63.
- Faber E, Mužik J, Koza V, Demečková E, Voglová J, Demitrovičová L, et al. Treatment of consecutive patients with chronic myeloid leukaemia in the cooperating centres from the Czech Republic and the whole of Slovakia after 2000—a report from the population-based CAMELIA Registry. *Eur J Haematol* 2011; 87(2): 157–68.