

Wprowadzenie do terapii inhibitora kinazy tyrozynowej (*tyrosine-kinase inhibitor* – TKI) – imatinibu – zrewolucjonizowało leczenie przewlekłej białaczki szpikowej (*chronic myeloid leukemia* – CML) i spowodowało znaczące zmniejszenie liczby wykonywanych z tego powodu transplantacji alogenicznych komórek krwiotwórczych (*allogeneic hematopoietic stem cell transplantation* – allo-HSCT). W świetle aktualnych danych allo-HSCT pozostaje jednak jedyną metodą, która pozwala na wyleczenie CML. W pracy przedstawiono aktualne wskazania do leczenia z zastosowaniem allo-HSCT w CML, omówiono zagadnienia dotyczące sposobu przeprowadzenia transplantacji w odniesieniu do leczenia przygotowującego i źródła komórek hematopoetycznych. Przedstawiono zasady monitorowania choroby po przeszczepieniu na poziomie molekularnym, a także leczenia wznowy za pomocą infuzji limfocytów dawcy i TKI. Podkreślono znaczenie właściwej identyfikacji chorych zagrożonych szybką progresją choroby lub brakiem odpowiedzi na TKI, co powinno stanowić podstawę decyzji o czasie i sposobie przeprowadzenia transplantacji.

Słowa kluczowe: przewlekła białaczka szpikowa, inhibitory kinazy tyrozynowej, transplantacja alogenicznych komórek hematopoetycznych.

Transplantacja alogenicznych komórek hematopoetycznych w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej – współczesne poglądy w dobie stosowania inhibitorów kinazy tyrozynowej

Allogeneic stem cell transplantation in treatment of chronic myeloid leukaemia – current approach in tyrosine kinase inhibitors era

Lidia Gil, Krzysztof Lewandowski, Mieczysław Komarnicki

Katedra i Klinika Hematologii i Chorób Rozrostowych Układu Krwiotwórczego, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Wstęp

Przewlekła białaczka szpikowa (*chronic myeloid leukemia* – CML) jest chorobą nowotworową wywodzącą się z macierzystej komórki hematopoetycznej, charakteryzującej się obecnością specyficznej aberracji chromosomalnej t(9;22)(q34;q11) prowadzącej do powstania genu fuzyjnego *BCR-ABL*. Produktem tego genu jest białko o aktywności kinazy tyrozynowej, uczestniczące w komórkowej transmisji sygnałów, zakłócające funkcje integrin, proces apoptozy oraz procesy integralności genomu komórki [1].

Przewlekła białaczka szpikowa jest chorobą występującą z częstością 1–2 zachorowań/100 000 ludności/rok i w większości przypadków dotyczy osób w wieku 50–60 lat. Najczęściej jest rozpoznawana w fazie przewlekłej, a nieleczona w wyniku ewolucji klonalnej przechodzi z fazy przewlekłej do fazy akceleracji lub przetomu blastycznego. Jest chorobą heterogenną w odniesieniu do indywidualnego przebiegu klinicznego, ryzyka wystąpienia progresji do fazy blastycznej oraz odpowiedzi na stosowane leczenie. Rokowanie pozwalają określić wskaźniki prognostyczne Sokala i Hasforda, a także stopień odpowiedzi hematologicznej, cytogenetycznej i molekularnej w trakcie terapii. Nadal poszukuje się nowych markerów biologicznych pozwalających na wyodrębnienie chorych zagrożonych szybką progresją objawów CML [2–6].

Współczesne leczenie CML określają rekomendacje międzynarodowego panelu ekspertów skupionych w ramach *European LeukemiaNet* (ELN). Zalecenia te wydano na podstawie wyników badań z randomizacją i analiz retrospektywnych, dotyczących metod terapii przewlekłej białaczki szpikowej [7, 8]. Zgodnie z rekomendacjami ELN w pierwszej linii leczenia CML stosuje się obecnie inhibitor kinazy tyrozynowej *BCR-ABL* (*tyrosine-kinase inhibitor* – TKI) – imatinib. Skuteczność tego leku udokumentowano na podstawie wielośrodkowego badania z randomizacją IRIS (*International Randomized Study of Interferon and ST1571*), w którym porównano imatinib z interferonem α stosowanym w leczeniu zachowawczym CML [9, 10]. W badaniu tym wykazano, że leczenie za pomocą imatinibu pozwala na uzyskanie całkowitej remisji hematologicznej (*complete hematological response* – CHR) u 96% oraz całkowitej remisji cytogenetycznej (*complete cytogenetical response* – CCyR) u 76% chorych. Całkowite przeżycie w analizowanej grupie pacjentów w ciągu 7 lat obserwacji wyniosło 86% [9, 11]. W ostatnim czasie ukazało się

Introduction of tyrosine kinase inhibitor (TKI), imatinib, revolutionized therapy of chronic myeloid leukemia (CML) and caused considerable reduction in the numbers of allogeneic stem cell transplantation (allo-HSCT) in this disease. Based on current data allo-HSCT remains however the only curative method for CML. Current indication for allo-HSCT in CML are discussed in the paper. Evidence supporting decision concerning transplant procedure (conditioning and source of hematopoietic stem cells), posttransplant monitoring on molecular level and treatment of relapse with donor lymphocyte infusion and TKI are presented. Identification of patients with the risk of progression and TKI resistance are an important issue and should be base for decision when and how to perform transplantation.

Key words: chronic myeloid leukemia, tyrosine kinase inhibitors, allogeneic stem cell transplantation.

wiele opracowań dokumentujących skuteczność inhibitorów kinaz II generacji – dasatinibu i nilotinibu, zarówno w leczeniu drugiej, jak i pierwszej linii [12, 13]. Najistotniejszym problemem leczenia za pomocą TKI jest pierwotna oporność lub utrata odpowiedzi na lek. Dotyczy to rocznie ok. 15–25% chorych na CML, jest zjawiskiem wieloczynnikowym i wymaga indywidualnego wyboru leczenia alternatywnego [14, 15].

Wyniki badania IRIS w sposób znaczący wpłynęły na metody leczenia CML, eliminując interferon α z terapii pierwszej linii i powodując spadek liczby wykonywanych transplantacji alogenicznych komórek krwiotwórczych (*allogeneic hematopoietic stem cell transplantation* – allo-HSCT), notowany w rejestrach EBMT (*European Group for Blood and Marrow Transplantation*) i IBMTR (*International Bone Marrow Transplant Registry*) [16]. Do końca lat 90. XX wieku allo-HSCT była podstawową metodą leczenia CML i nadal jest to jedyna metoda terapeutyczna, która pozwala na całkowite wyleczenie choroby, choć obarczona jest istotnym ryzykiem wystąpienia powikłań. Wydaje się więc, że ustalenie miejsca transplantacji alogenicznych komórek hematopoetycznych w terapii CML jest teraz szczególnie istotne.

Transplantacja alogenicznych komórek hematopoetycznych w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej

Doświadczenia w zakresie leczenia CML z zastosowaniem transplantacji sięgają 25 lat [17], a rejestr EBMT obejmuje ponad 20 000 takich zabiegów przeprowadzonych w ośrodkach europejskich, w tym także polskich. Pomimo dużej skuteczności TKI, allo-HSCT pozostaje jedyną metodą pozwalającą na całkowite wyleczenie CML. W odniesieniu do CML udokumentowano istnienie biologicznego efektu „przeszczep przeciwko białaczce” (*graft versus leukemia* – GVL) zależnego od immunokompetentnych komórek pochodzących od dawcy. Wskazują na to liczne obserwacje kliniczne, w tym m.in. skuteczność infuzji limfocytów T w leczeniu wznowy CML po allo-HSCT; zwiększone ryzyko wystąpienia wznowy w przypadku transplantacji syngenicznych oraz z T-deplecją; wykazanie związku pomiędzy ostrą lub przewlekłą chorobą przeszczep przeciwko gospodarzowi (*graft versus host disease* – GVHD) po allo-HSCT a zmniejszeniem ryzyka wystąpienia nawrotu choroby [18, 19]. Zjawisko GVL nie jest wprawdzie w pełni poznane, jednak wiadomo, że odpowiedzialne za nie są limfocyty T i komórki NK dawcy, które na przestrzeni czasu całkowicie eliminują wszystkie rezydualne komórki białaczkowe biorcy lub utrzymują je w stanie „uśpienia”. Na powierzchni komórek białaczkowych CML zidentyfikowano antygeny, które mogą stanowić cel dla limfocytów T. Należą do nich antygeny specyficzne, takie jak peptydy Bcr-Abl; antygeny towarzyszące (proteinaza 3, WT1, elastaza, telomeraza, surwiwina, PRAME, katepsyna, mieloperoksydaza) oraz antygeny zgodności tkankowej mniejsze [20, 21].

Leczenie z zastosowaniem allo-HSCT wiąże się z ryzykiem wystąpienia zgonu związanego z transplantacją (*treatment related mortality* – TRM) oraz wystąpieniem powikłań odległych wpływających na jakość życia. W 1998 r. Gratwohl i wsp. opracowali skalę prognostyczną (skala EBMT) dla chorych na CML, pozwalającą określić ryzyko wystąpienia powikłań potransplantacyjnych (tab. 1) [22]. W analizie tej, obejmującej chorych leczonych w latach 1989–1997, przeżycie 5-letnie i TRM dla pacjentów z grupy dobrego rokowania (0–1 punktu) określono odpowiednio na 72 i 20%, natomiast z grupy złego rokowania odpowiednio na 20 i 73%. Postęp w zakresie leczenia wspomagającego, technik typowania HLA i doboru par biorca–dawca wpłynął na wydłużenie całkowitego przeżycia, zmniejszenie TRM i odsetka wznów chorych na CML leczonych z zastosowaniem allo-HSCT [23]. W 2008 r. przedstawiono wyniki leczenia za pomocą chemioterapii w wysokich dawkach i transplantacji komórek hematopoetycznych szpiku 214 chorych w wieku średnio 31 (6–59) lat, w fazie przewlekłej, z małym ryzykiem transplantacyjnym wg EBMT (0–2). W badaniu tym 5-letnie przeżycie chorych wyniosło 88%, a TRM oceniono na 10% [24].

Jakość życia chorych po allo-HSCT określają powikłania infekcyjne, toksyczne, a przede wszystkim rozwój GvHD. Pomimo postępu w zakresie szeroko pojętej techniki transplantacyjnej, przewlekła GVHD występuje u ok. 50% chorych po allo-HSCT. U chorych z postacią ciężką GVHD dochodzi często do rozległego zajęcia skóry, błon śluzowych, oczu, przewodu pokarmowego i innych narządów. W wielu przypadkach prowadzi to do inwalidztwa. Ponadto, wystąpienie objawów GvHD wpływa na przeżycie pacjentów – 80% chorych z postacią łagodną przeżywa 10 lat, a z postacią ciężką tylko 5% [25].

Wskazania do transplantacji komórek hematopoetycznych w przewlekłej białaczce szpikowej

Transplantacja alogenicznych komórek krwiotwórczych nie jest obecnie rekomendowana w pierwszej linii leczenia chorych w fazie przewlekłej CML. Według niektórych autorów, leczenie takie można rozważyć jako pierwszorazowe u dzieci, a także u młodych dorosłych z małym ryzykiem transplantacyjnym i dużym ryzykiem progresji choroby [26]. Znaczenie przy podejmowaniu decyzji odnośnie do HSCT mogą mieć także aspekty ekonomiczne, szczególnie w krajach, w których dostęp do TKI jest ograniczony [27].

U chorych w fazie przewlekłej CML leczonych TKI, wykonanie allo-HSCT należy rozważyć już w przypadku oporności pierwotnej lub wtórnej na imatinib, rozpoznawanej na podstawie opublikowanych kryteriów odpowiedzi na leczenie [7, 8]. U każdego chorego należy jednak starannie przeanalizować ryzyko transplantacyjne oraz przyczyny oporności i możliwości jej przelamania, poprzez zwiększenie dawki imatinibu lub zastosowanie TKI II generacji. U chorych, u których osiągnięto całkowitą remisję cytogenetyczną w ciągu 12 miesięcy terapii imatinibem, leczenie za pomocą allo-HSCT powinno być odroczone do czasu progresji choroby [28]. Stwierdzenie obecności mutacji T315I onkogenu *BCR-ABL*, związanej z opornością na dostępne dzisiaj TKI, jest aktualnie niebudzącym wątpliwości wskazaniem do wykonania allo-HSCT [29]. Ostatnie doniesienia wskazują także, że chorzy, u których nie uzyskano odpowiedzi cytogenetycznej po nilotinibie lub dasatinibie lub uzyskano odpowiedź suboptymalną, powinni być leczeni z zastosowaniem allo-HSCT [8, 30].

Zespół z *Hammersmith Hospital* w Londynie podjął próbę opracowania skali pozwalającej na wyodrębnienie spośród chorych z udokumentowaną opornością na imatinib tych, u których istnieje ryzyko wystąpienia oporności na dasatinib lub nilotinib [31]. Na podstawie analizy 80 chorych, zidentyfikowano 4 czynniki przepowiadające uzyskanie całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej przy zastosowaniu TKI II generacji (tab. 2.). Prawdopodobieństwo uzyskania CCyR w przeciągu 3 lat u chorych z nieobecny lub jednym czynnikiem ryzyka określono na 95,6%, u chorych z dwoma czynnikami ryzyka na 50%, a u chorych z 3–4 czynnikami ryzyka na 18,7% ($p < 0,0001$). W analizie wielo-wariantowej wykazano ponadto, że jakość odpowiedzi molekularnej po 3 miesiącach leczenia imatinibem statystycznie znamienne była powiązana z przeżyciem chorych, u których kontynuowane jest leczenie za pomocą TKI II generacji.

Do transplantacji alogenicznej należy kwalifikować chorych z progresją choroby do fazy akceleracji lub blastycznej.

Tabela 1. Ryzyko transplantacyjne w przewlekłej białaczce szpikowej
Table 1. *Transplant risk score in chronic myeloid leukemia*

	Czynnik ryzyka	Punkty
dawca	rodzeństwo	0
	zgodne w HLA niespokrewniony	1
zaawansowanie choroby	faza przewlekła (pierwsza)	0
	faza akceleracji	1
	inne	2
wiek chorego (biorcy)	< 20. roku życia	0
	20.–40. roku życia	1
	> 40. roku życia	2
płeć biorcy/dawcy	inne	0
	mężczyzna biorca/ kobieta dawca	1
czas od rozpoznania	≤ 12 miesięcy	0
	> 12 miesięcy	1

Tabela 2. Czynniki warunkujące odpowiedź cytogenetyczną na TKI II generacji u chorych z opornością na imatinib
Table 2. *Factors predicting cytogenetic response to 2nd generation TKI in patients with imatinib resistance*

Czynnik	Punkty
wskaźnik Sokala pośredni lub wysoki	1
konieczność stosowania G-CSF w czasie leczenia IM	1
TKI II generacji zastosowane > 18 miesięcy od stwierdzenia braku odpowiedzi na IM	1
brak odpowiedzi cytogenetycznej w czasie leczenia IM (Ph+ ≥ 95% metafaz)	1

IM – imatinib; G-CSF – granulocytarny czynnik wzrostu; TKI – inhibitor kinazy tyrozynowej

W tej grupie chorych, szczególnie u osób poniżej 40. roku życia, zaleca się przeprowadzenie przeszczepienia jak najwcześniej [32]. Najlepsze wyniki osiąga się jednak, jeśli HSCT jest przeprowadzona w drugiej (lub kolejnej) fazie przewlekłej, uzyskanej najczęściej po leczeniu TKI i/lub chemioterapii [33]. Nadal nie rekomenduje się allo-HSCT w przypadku rozwiniętej fazy blastycznej, ze względu na złe rokowanie i szanse przeżycia roku na poziomie 18%. W ostatnich latach obserwuje się zwiększenie liczby allo-HSCT wykonanych w drugiej fazie przewlekłej CML lub fazy akceleracji.

Należy przyjąć, że większość chorych kwalifikowanych obecnie do HSCT wcześniej otrzyma leczenie imatinibem i/lub TKI II generacji. W przeszłości opóźnienie wykonania transplantacji powyżej roku od rozpoznania uważane było za czynnik zwiększający ryzyko wystąpienia powikłań poprzyszczepowych, ale w dobie inhibitorów kinaz wydaje się to mieć mniejsze znaczenie [22, 34, 35]. Wiele ośrodków transplantacyjnych przedstawiało własne doświadczenia alotransplantacji wykonanej po leczeniu TKI. Wyniki tych analiz nie wykazały niekorzystnego wpływu imatinibu na całkowite przeżycie, GvHD i TRM u chorych poddanych HSCT [29, 34–36]. Wydaje się natomiast, że u chorych, u których

za pomocą leczenia imatinibem przed transplantacją uzyskano całkowitą lub większą odpowiedź cytogenetyczną, prawdopodobieństwo przeżycia po przeszczepieniu jest większe [35]. W ostatnim czasie opublikowano wyniki oceny wpływu terapii dasatinibem lub nilotinibem przed transplantacją na ryzyko zabiegu. Analiza ta także nie potwierdziła negatywnego wpływu wymienionych leków na przyjęcie przeszczepu, częstość powikłań toksycznych w okresie okołotransplantacyjnym oraz odsetek odpowiedzi [37, 38].

Procedura transplantacyjna

Skuteczność alotransplantacji jest wypadkową intensywności leczenia przygotowującego (kondycjonowanie) i GvL. Standardowe leczenie u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową polega na zastosowaniu terapii ablacynnej opartej o chemioterapię BuCy2 (busulfan 4×4 mg/kg doustnie; cyklofosfamid 2×60 mg/kg dożylnie) lub radiochemioterapię TBI/Cy (*total body irradiation*; naświetlanie całego ciała 12 Gy, cyklofosfamid 2×60 mg/kg). W badaniu z randomizacją chemioterapia BuCy2 okazała się lepiej tolerowana, mniej toksyczna i bardziej skuteczna w zapobieganiu wznowie w porównaniu z TBI/Cy [39]. Dalszą poprawę w zakresie zmniejszenia toksyczności leczenia przyniosło wprowadzenie formy dożylnego busulfanu, a także monitorowanie jego stężenia w surowicy [40, 41]. Obecnie dostępny busulfan dożylny (dawka ablacynna $4 \times 3,2$ mg/kg) charakteryzuje się lepszą biodostępnością w porównaniu z formą doustną, lepszą tolerancją, mniejszą toksycznością i podobną skutecznością [42, 43]. Obecnie stosowanych jest wiele modyfikacji oryginalnego programu BuCy2, w tym skójarzenie busulfanu w pełnej dawce ablacynnej z fludarabiną. Skuteczność i bezpieczeństwo obu programów leczenia wydają się porównywalne [44, 45]. Podejmowane są także próby podawania busulfanu dożylnego w jednej dawce dobowej, co nie wpływa na farmakokinetykę leku i jego skuteczność [46]. W ostatnich latach zamiast busulfanu w niektórych ośrodkach europejskich stosowana jest jego mniej toksyczna pochodna – treosulfan [47, 48]. W analizie przeprowadzonej w ośrodku transplantacyjnym w Katowicach wykazano, że zastosowanie treosulfanu zmniejsza ryzyko wystąpienia powikłań infekcyjnych, uszkodzenia śluzówek i toksyczności narządowej. Ponadto, koszty leczenia wspomagającego są mniejsze, co udokumentowano w badaniach własnych [49].

Najistotniejszą modyfikacją kondycjonowania przed allo-HSCT w ostatnim dziesięcioleciu było wprowadzenie terapii o zredukowanej intensywności (*reduced intensity conditioning* – RIC), pozwalającej na wykonanie zabiegu u pacjentów powyżej 50. roku życia oraz u młodszych chorych z poważnymi schorzeniami współistniejącymi. W większości opracowań dotyczących RIC-HSCT wykonywanych z różnych wskazań, udokumentowano mniejsze ryzyko wystąpienia powikłań toksycznych i wczesnej śmiertelności okołotransplantacyjnej w porównaniu z terapią ablacynną, przy zachowanym jednocześnie zjawisku GvL. W 2005 r. opublikowano wyniki największej jak dotychczas, wieloośrodkowej, retrospektywnej analizy skuteczności RIC-HSCT obejmującej 186 chorych na CML, w której uczestniczyły pol-

skie ośrodki transplantacyjne w Poznaniu i Wrocławiu [50]. Całkowite przeżycie w zależności od ryzyka transplantacyjnego EBMT w tym badaniu nie odbiegało istotnie od danych przedstawionych przez Gratwohl'a w 1998 r., a najważniejszym czynnikiem wpływającym na wynik transplantacji była faza choroby. W chwili obecnej nie ma przekonujących dowodów potwierdzających wyższość RIC-HSCT nad terapią mieloablacyjną, zwłaszcza u młodszych chorych. Niektórzy autorzy wskazują na zwiększony odsetek GvHD jako przyczynę zgonu u tak leczonych pacjentów [32]. W świetle tych danych wydaje się, że obecnie młodych chorych należy kwalifikować do allo-HSCT z klasycznym mieloablacyjnym przygotowaniem opartym na BuCy2, a stosowanie RIC-HSCT należy proponować w ramach prospektywnych badań klinicznych [26]. Istotnym zagadnieniem pozostaje wybór protokołu RIC. W cytowanej powyżej analizie chorzy leczeni byli wg różnych programów terapii niemieloablacyjnej: fludarabina/TBI, fludarabina/cytarabina, fludarabina/melfalan, fludarabina/cyklofosfamid, fludarabina/melfalan/cyklofosfamid, fludarabina/busulfan w połączeniu z lub bez ATG (*antitymocytowa globulina*; globulina antytymocytarna), lub w połączeniu z alemtuzumabem lub bez niego. Najkorzystniejsze wyniki w odniesieniu do przeżycia wolnego od choroby i TRM uzyskano u osób leczonych fludarabiną w połączeniu z busulfanem i ATG [50].

Wyniki wczesne i odległe transplantacji alogenicznej w CML od dawcy rodzinnego i niespokrewnionego obecnie się nie różnią, co jest rezultatem udoskonalenia technik badania HLA i lepszego doboru dawców. W latach 90. XX wieku CML stanowiła główne wskazanie do allo-HSCT od dawcy niespokrewnionego.

Z bazy danych EBMT wynika, że coraz częściej wykorzystuje się do przeszczepienia komórki hematopoetyczne krwi (*peripheral blood stem cell* – PBSC) pozyskane od dawcy po mobilizacji granulocytarnym czynnikiem wzrostu. Na zwiększenie liczby tych przeszczepień wpłynęły niewątpliwie obserwacje dotyczące szybszej odnowy krwiotworzenia po transplantacji autologicznej z wykorzystaniem PBSC w porównaniu z komórkami macierzystymi szpiku. Nie bez znaczenia pozostaje też fakt zwiększenia liczby wykonywanych RIC-HSCT, w których wykorzystuje się głównie PBSC. Duża analiza retrospektywna EBMT-IBMTR opublikowana w 2006 r. wykazała, że u chorych na CML w fazie przewlekłej po przeszczepieniu od dawcy rodzinnego, przeżycie wolne od choroby i TRM są korzystniejsze po transplantacji komórek szpiku w porównaniu z PBSC. U pacjentów z chorobą zaawansowaną wydłużenie czasu przeżycia wolnego od objawów białaczki osiąga się przy przeszczepianiu komórek krwi i w tej grupie chorych jest to źródło komórek rekomendowane [51]. Transplantacja PBSC od dawcy niespokrewnionego wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia GvHD oraz gorszym całkowitym przeżyciem [52].

Do niewątpliwie kontrowersyjnych zagadnień należy stosowanie do przeszczepienia wyselekcjonowanych komórek CD34+ lub materiału transplantacyjnego po T-deplecji *in vitro* lub *in vivo* za pomocą alemtuzumabu lub ATG. Wiele obserwacji wskazuje jednak, że taka manipulacja wprawdzie ułatwia przyjęcie przeszczepu i zmniejsza odsetek GvHD, zwiększa jednak możliwość wznowy choroby [53].

Monitorowanie po transplantacji alogenicznych komórek hematopoetycznych

Wykazano, że regularna kontrola molekularna na obecność i liczbę kopii onkogenu *BCR-ABL* w okresie po allo-HSCT jest przydatnym narzędziem w wykrywaniu wznowy wczesnej choroby u pacjentów pozostających w remisji cytogenetycznej. Według rekomendacji NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) w ciągu pierwszych trzech lat po przeszczepieniu badanie molekularne na obecność onkogenu *BCR-ABL* metodą reakcji łańcuchowej polimerazy (*polymerase chain reaction* – PCR) należy wykonywać co 3 miesiące, a przez 3 następane lata co 6 miesięcy [54].

Definicja wznowy molekularnej wg grupy z *Hammersmith Hospital* oparta jest na pomiarze liczby kopii onkogenu *BCR-ABL* w odniesieniu do liczby kopii genu referencyjnego *ABL*, a także na ocenie zachowania się stosunku *BCR-ABL/ABL* w kolejnych oznaczeniach. I tak, utrzymywanie się w kolejnych pomiarach niskich wartości *BCR-ABL/ABL* (poniżej wartości odcięcia) nie świadczy o molekularnej wznowie choroby. Należy jednak pamiętać, że w przypadkach tych, częściej niż u chorych *BCR-ABL*-ujemnych, dochodzi do wznowy choroby. Z tego powodu osoby te powinny być poddawane częstszej kontroli molekularnej [55]. W tej grupie chorych zaleca się wykonywanie PCR z oceną liczby kopii transkryptu *BCR-ABL* z częstością co najmniej raz na 4 tyg. Pozwala to na szybkie podejmowanie decyzji odnośnie do zastosowania infuzji limfocytów dawcy (*donor lymphocyte infusion* – DLI) lub TKI u osób z „rodzącą się” wznową choroby (patrz niżej) [56].

Śledzenie dynamiki zmian ilości transkryptu *BCR-ABL* w okresie potransplantacyjnym jest przydatne w określaniu ryzyka wystąpienia wznowy choroby. Wykazano, że powolna redukcja ilości transkryptu w dniu +28 i +56 po zabiegu powiązana jest z istotnie większym ryzykiem wystąpienia wznowy CML, a jego nieobecność w okresie po allo-HSCT w badaniu *nested* PCR z długotrwałą remisją choroby [57].

Częstotliwość wykonywania badań na obecność onkogenu *BCR-ABL* u chorych ze wznową CML po allo-HSCT należy także uzależnić od rodzaju zastosowanej terapii. Wiadomo bowiem, że w grupie pacjentów leczonych jedynie imatinibem częstość ponownych wznów w porównaniu z chorymi leczonymi DLI jest większa [58]. W przypadku wznowy choroby po HSCT u chorych zakwalifikowanych do terapii inhibitorem kinazy tyrozynowej kontrola molekularna powinna być prowadzona wg zasad przyjętych dla chorych na CML leczonych imatinibem w pierwszej linii. I tak, badanie molekularne należy wykonywać co 3 miesiące od rozpoczęcia terapii, a klasyczne badanie cytogenetyczne co 6 miesięcy [59, 60].

U pacjentów po allo-HSCT, podobnie jak u pacjentów leczonych imatinibem w pierwszej linii, większą odpowiedź molekularną należy rozpoznać w przypadku redukcji stosunku *BCR-ABL/ABL* w badaniu ilościowym PCR $\leq 0,1\%$, a remisję molekularną choroby w przypadkach nieobecności onkogenu *BCR-ABL/ABL* w badaniu jakościowym metodą *nested* PCR [7, 61].

U chorych ze wznową po allo-HSCT wskazane jest także badanie na obecność mutacji onkogenu *BCR-ABL*, szczególnie w przypadkach z obecnością defektu w okresie przed

transplantacją. Wydaje się, że powinno to także dotyczyć chorych z ewolucją klonalną choroby w badaniu cytogenetycznym i/lub klinicznym [62, 63].

Leczenie wznowy ostrej białaczki szpikowej po transplantacji alogenicznych komórek hematopoetycznych

Wznowa CML określona na poziomie cytogenetycznym lub hematologicznym po allo-HSCT przeprowadzonym w pierwszej fazie przewlekłej, rozpoznawana jest u ok. 20% chorych, a w przypadku choroby zaawansowanej u ok. 50% pacjentów. Przeżycie chorych we wznowie CML zależy od szeregu czynników, które przedstawiono w tabeli 3. [64]. Większość chorych z nawrotem na poziomie cytogenetycznym ewoluuje w kierunku wznowy hematologicznej w ciągu 12 miesięcy. U chorych ze wznową hematologiczną w większości przypadków dochodzi do rozwoju kryzy blastycznej.

Stratyfikacja chorych ze wznową CML na podstawie przedstawionych czynników pozwala na wybór optymalnej metody leczenia nawrotu. Wydaje się jednak, że obecnie powinna być ona uzupełniona o obserwacje dotyczące leczenia chorych za pomocą TKI i odpowiedzi na tę terapię.

Leczenie wznowy CML po allo-HSCT obejmuje różne metody terapeutyczne: redukcję intensywności prowadzonej immunosupresji, infuzję limfocytów T dawcy, TKI, interferon α oraz przeprowadzenie drugiego allo-HSCT. Metodą z wyboru u chorych z nawrotem CML po allo-HSCT jest DLI, potęgująca efekt GVL. Najwyższą skuteczność DLI, sięgającą 90%, udokumentowano w fazie przewlekłej CML ze wznową cytogenetyczną lub hematologiczną w fazie przewlekłej. Gorsze wyniki uzyskuje się u chorych przeszczepianych w chorobie zaawansowanej. Leczenie za pomocą DLI może być powikłane aplazją szpiku oraz indukcją lub reindukcją GvHD (ok. 50% chorych). Do aplazji szpiku po DLI, zwykle przemijającej, dochodzi u ok. 20% chorych, najczęściej z nawrotem na poziomie klinicznym. Wymienionym

Tabela 3. Czynniki warunkujące przeżycie we wznowie CML po allo-HSCT

Table 3. Risk factors predicting survival in patients with relapse of CML after allo-HSCT

	Czynnik ryzyka	Punkty
dawca	rodzeństwo zgodne w HLA	0
	niespokrewniony	1
faza choroby przed HSCT	faza przewlekła pierwsza	0
	> faza przewlekła pierwsza	1
czas od rozpoznania do allo-HSCT	< 2 lat	0
	≥ 2 lat	1
czas od allo-HSCT do wznowy	≤ 1 rok	0
	> 1 roku	1
faza choroby w okresie nawrotu	wznowa cytogenetyczna lub hematologiczna w fazie przewlekłej	0
	wznowa hematologiczna w fazie akceleracji lub blastycznej	1

HSCT (*hematopoietic stem cell transplantation*) – transplantacja komórek hematopoetycznych

powikłaniom można zapobiec, stosując wzrastające dawki limfocytów w kolejnych podaniach co 4–6 tyg. Infuzję limfocytów dawcy stosuje się u pacjentów, u których zakończono leczenie immunosupresyjne oraz nie występują objawy GvHD. U chorych po transplantacji od rodzeństwa zgodnego w układzie HLA leczenie rozpoczyna się najczęściej od dawki $1 \times 10^7/\text{kg}$ komórek CD3+, a w przypadku dawcy niespokrewnionego od $1 \times 10^6/\text{kg}$ [65]. Dawka DLI powinna być zredukowana, jeśli po allo-HSCT stwierdzano objawy ciężkiej reakcji GvHD.

Alternatywą dla DLI w leczeniu wznowy CML po allo-HSCT jest stosowanie TKI. Inhibitory kinaz mogą być podawane chorym z wywiadem GVHD, u których DLI jest niewskazane; w przypadku braku skuteczności DLI lub braku dostępu do limfocytów dawcy. W analizie retrospektywnej 128 chorych leczonych imatinibem z powodu wznowy choroby po allo-HSCT, remisję hematologiczną, cytogenetyczną i 2-letnie przeżycie uzyskano odpowiednio u 98, 58 i 100% dla pacjentów w fazie przewlekłej. Wyniki te były znacząco lepsze w porównaniu z uzyskanymi u chorych w fazie akceleracji lub blastycznej [66]. Skuteczność imatinibu w leczeniu wznowy jest generalnie mniejsza, a odpowiedź mniej trwała niż po DLI, co udokumentowano w badaniu porównawczym [58]. Wstępne doniesienia wskazują na skuteczność TKI II generacji w leczeniu nawrotu CML po allo-HSCT [67]. Obecnie w toku jest badanie II fazy oceniające skuteczność dasatinibu w tym wskazaniu [68].

Inhibitory kinazy tyrozynowej można kojarzyć z DLI, co wydaje się nie mieć wpływu na zwiększenie toksyczności takiego leczenia oraz ryzyko wystąpienia GVHD [67]. Istotne znaczenie może mieć tutaj immunosupresyjne działanie TKI, udowodnione w odniesieniu do imatinibu i dasatinibu [69, 70].

Osobnym zagadnieniem jest stosowanie inhibitorów kinaz w celu zapobiegania wznowie po allo-HSCT. Wydaje się to istotne ze względu na fakt, że obecnie do przeszczepienia kwalifikuje się głównie chorych wysokiego ryzyka, z chorobą zaawansowaną lub opornych na wcześniejsze terapie. Dawkowanie TKI w tym wskazaniu, czas rozpoczęcia leczenia po HSCT i zasady terapii skojarzonej z DLI nie są do dzisiaj ustalone.

Podsumowanie

Wprowadzenie do terapii imatinibu i innych inhibitorów kinaz zrewolucjonizowało leczenie CML i spowodowało znaczące zmniejszenie liczby transplantacji alogenicznym komórek hematopoetycznych. Metoda ta pozostaje jedyną, która pozwala na wyleczenie CML. Konieczna jest jednak właściwa identyfikacja chorych zagrożonych szybką progresją choroby i brakiem odpowiedzi na TKI. Decyzje o sposobie przeprowadzenia transplantacji należy podejmować indywidualnie, tak aby zminimalizować ryzyko wystąpienia powikłań.

Piśmiennictwo

- Aichberger KJ, Mayerhofer M, Krauth MT, et al. Low-level expression of proapoptotic Bcl-2-interacting mediator in leukemic cells in patients with chronic myeloid leukemia: role of BCR/ABL, characterization of underlying signaling pathways, and reexpression by novel pharmacologic compounds. *Cancer Res* 2005; 65: 9436-44.
- Yong AS, Szydlo RM, Goldman JM, Apperley JF and Melo JV. Molecular profiling of CD34+ cells identifies low expression of CD7, along with high expression of proteinase 3 or elastase, as predictors of longer survival in patients with CML. *Blood* 2006; 107: 205-12.
- Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, et al. Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. *Blood* 1984; 63: 789-99.
- Hasford J, Pfirrmann M, Hehlmann R, et al. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 850-8.
- Huntly BJ, Bench A and Green AR. Double jeopardy from a single translocation: deletions of the derivative chromosome 9 in chronic myeloid leukemia. *Blood* 2003; 102: 1160-8.
- Boulwood J, Peniket A, Watkins F, et al. Telomere length shortening in chronic myelogenous leukemia is associated with reduced time to accelerated phase. *Blood* 2000; 96: 358-61.
- Baccarani M, Saglio G, Goldman J, 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: 1809-20.
- 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.
- 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: 994-1004.
- 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.
- O'Brien SG, Guilhot F, Goldman J, et al. International Randomized Study of Interferon Versus ST1571 (IRIS) 7-years follow-up: Sustained Survival, Low Rate of Transformation and Increased Rate of Major Molecular Response (MMR) in Patients (pts) with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) Treated with Imatinib. *Blood* 2008; 112: 186 [abstract].
- Hochhaus A, Kantarjian HM, Baccarani M, et al. Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic responses in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib therapy. *Blood* 2007; 109: 2303-9.
- Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, et al. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. *N Engl J Med* 2006; 354: 2542-51.
- Apperley JF. Part I: mechanisms of resistance to imatinib in chronic myeloid leukaemia. *Lancet Oncol* 2007; 8: 1018-29.
- Apperley JF. Part II: management of resistance to imatinib in chronic myeloid leukaemia. *Lancet Oncol* 2007; 8: 1116-28.
- Gratwohl A, Baldomero H, Frauendorfer K, Urbano-Ispizua A. EBMT activity survey 2004 and changes in disease indication over the past 15 years. *Bone Marrow Transplant* 2006; 37: 1069-85.
- Goldman JM, Baughan AS, McCarthy DM, et al. Marrow transplantation for patients in the chronic phase of chronic granulocytic leukaemia. *Lancet* 1982; 2: 623-5.
- Goldman JM, Gale RP, Horowitz MM, et al. Bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia in chronic phase. Increased risk for relapse associated with T-cell depletion. *Ann Intern Med* 1988; 108: 806-14.
- van Rhee F, Szydlo RM, Hermans J, et al. Long-term results after allogeneic bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia in chronic phase: a report from the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1997; 20: 553-60.
- Molldrem JJ, Lee PP, Wang C, Felio K, Kantarjian HM, Champlin RE, Davis MM. Evidence that specific T lymphocytes may participate in the elimination of chronic myelogenous leukemia. *Nat Med* 2000; 6: 1018-23.
- Bleakley M, Riddell SR. Molecules and mechanisms of the graft-versus-leukaemia effect. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 371-80.
- Gratwohl A, Hermans J, Goldman JM, et al. Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation. Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet* 1998; 352: 1087-92.

23. Gratwohl A, Brand R, Apperley J, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in Europe 2006: transplant activity, long-term data and current results. An analysis by the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Haematologica* 2006; 91: 513-21.
24. Heim D, Brand R, Olavarria E, et al. Outcome of chronic myeloid leukemia patients with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and a low risk score in the imatinib era. A report from the EBMT Chronic Leukemia Working Party and the European Leukemia Net. *Bone Marrow Transplantation* 2008; 41: 241 [abstract].
25. Akpek G, Lee SJ, Flowers ME, et al. Performance of a new clinical grading system for chronic graft-versus-host disease: a multicenter study. *Blood* 2003; 102: 802-9.
26. Goldman J. Allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia-status in 2007. *Bone Marrow Transplant* 2008; 42 Suppl 1: S11-S13.
27. Ruiz-Arguelles GJ, Tarin-Arzaga LC, Gonzalez-Carrillo ML, et al. Therapeutic choices in patients with Ph-positive CML living in Mexico in the tyrosine kinase inhibitor era: SCT or TKIs? *Bone Marrow Transplant* 2008; 42: 23-8.
28. Giralt SA, Arora M, Goldman JM, et al. Impact of imatinib therapy on the use of allogeneic haematopoietic progenitor cell transplantation for the treatment of chronic myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2007; 137: 461-7.
29. Jabbour E, Cortes J, Kantarjian HM, et al. Allogeneic stem cell transplantation for patients with chronic myeloid leukemia and acute lymphocytic leukemia after Bcr-Abl kinase mutation-related imatinib failure. *Blood* 2006; 108: 1421-3.
30. Garg RJ, Kantarjian H, O'Brien S, Quintás-Cardama A, Faderl S, Estrov Z, Cortes J. The use of nilotinib or dasatinib after failure to two prior tyrosine kinase inhibitors (TKI): long-term follow-up. *Blood* 2009; 114: 4361-8.
31. Milojkovic D, Bua M, Apperley J, et al. Prediction of Cytogenetical Response To Second Generation TKI Therapy in CML Chronic Phase Patients Who Have Failed Imatinib Therapy and Early Identification of Factors That Influence Survival. *Blood* 2008; 112: 332 [abstract].
32. Bornhäuser M, Kröger N, Schwerdtfeger R, et al. Allogeneic haematopoietic cell transplantation for chronic myelogenous leukaemia in the era of imatinib: a retrospective multicentre study. *Eur J Haematol* 2006; 76: 9-17.
33. Visani G, Rosti G, Bandini G, et al. Second chronic phase before transplantation is crucial for improving survival of blastic phase chronic myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2000; 109: 722-8.
34. Deininger M, Schleuning M, Greinix H, et al. The effect of prior exposure to imatinib on transplant-related mortality. *Haematologica* 2006; 91: 452-9.
35. Oehler VG, Gooley T, Snyder DS, et al. The effects of imatinib mesylate treatment before allogeneic transplantation for chronic myeloid leukemia. *Blood* 2007; 109: 1782-9.
36. Zaucha JM, Prejzner W, Giebel S, et al. Imatinib therapy prior to myeloablative allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2005; 36: 417-24.
37. Jabbour E, Cortes J, Kantarjian H, et al. Novel tyrosine kinase inhibitor therapy before allogeneic stem cell transplantation in patients with chronic myeloid leukemia: no evidence for increased transplant-related toxicity. *Cancer* 2007; 110: 340-4.
38. Breccia M, Palandri F, Iori AP, et al. Second-generation tyrosine kinase inhibitors before allogeneic stem cell transplantation in patients with chronic myeloid leukemia resistant to imatinib. *Leuk Res* 2010; 34: 143-7.
39. Clift RA, Radich J, Appelbaum FR, et al. Long-term follow-up of a randomized study comparing cyclophosphamide and total body irradiation with busulfan and cyclophosphamide for patients receiving allogeneic marrow transplants during chronic phase of chronic myeloid leukemia. *Blood* 1999; 94: 3960-2.
40. Slattery JT, Clift RA, Buckner CD, et al. Marrow transplantation for chronic myeloid leukemia: the influence of plasma busulfan levels on the outcome of transplantation. *Blood* 1997; 89: 3055-60.
41. Gibbs JP, Gooley T, Corneau B, et al. The impact of obesity and disease on busulfan oral clearance in adults. *Blood* 1999; 93: 4436-40.
42. Kashyap A, Wingard J, Cagnoni P, et al. Intravenous versus oral busulfan as part of a busulfan/cyclophosphamide preparative regimen for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: decreased incidence of hepatic venoocclusive disease (HVOD), HVOD-related mortality, and overall 100-day mortality. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002; 8: 493-500.
43. Thall PF, Champlin RE and Andersson BS. Comparison of 100-day mortality rates associated with i.v. busulfan and cyclophosphamide vs other preparative regimens in allogeneic bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia: Bayesian sensitivity analyses of confounded treatment and center effects. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33: 1191-9.
44. Russell JA, Duan Q, Chaudhry MA, et al. Transplantation from matched siblings using once-daily intravenous busulfan/fludarabine with thymoglobulin: a myeloablative regimen with low nonrelapse mortality in all but older patients with high-risk disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14: 888-95.
45. Bornhauser M, Storer B, Slattery JT, et al. Conditioning with fludarabine and targeted busulfan for transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells. *Blood* 2003; 102: 820-6.
46. de Lima M, Couriel D, Thall PF, et al. Once-daily intravenous busulfan and fludarabine: clinical and pharmacokinetic results of a myeloablative, reduced-toxicity conditioning regimen for allogeneic stem cell transplantation in AML and MDS. *Blood* 2004; 104: 857-64.
47. Casper J, Knauf W, Blau I, et al. Treosulfan/fludarabine: a new conditioning regimen in allogeneic transplantation. *Ann Hematol* 2004; 83 Suppl 1: S70-1.
48. Holowiecki J, Giebel S, Wojnar J, Krawczyk-Kulis M, Markiewicz M, Holowiecka-Goral A, Freund M, Casper J. Treosulfan and fludarabine low-toxicity conditioning for allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in chronic myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2008; 142: 284-92.
49. Jankowiak-Graczyk H, Gil L, Kolodziej I, Komarnicki M. Badania farmakoekonomiczne w farmacji onkologicznej. *Farmacja Polska* 2005; 61: 103-6.
50. Crawley C, Szydło R, Lalancette M, et al. Outcomes of reduced-intensity transplantation for chronic myeloid leukemia: an analysis of prognostic factors from the Chronic Leukemia Working Party of the EBMT. *Blood* 2005; 106: 2969-76.
51. Schmitz N, Eapen M, Horowitz MM, et al. Long-term outcome of patients given transplants of mobilized blood or bone marrow: A report from the International Bone Marrow Transplant Registry and the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 2006; 108: 4288-90.
52. Eapen M, Haagenson M, Logan B, et al. Use of Peripheral Blood Grafts Is Associated with Increased Acute and Chronic Graft-Versus-Host Disease without Improved Survival after Unrelated Donor Transplantation. *Blood* 2005; 106: 443 abstract.
53. Elmaagacli AH, Peceny R, Steckel N, et al. Outcome of transplantation of highly purified peripheral blood CD34+ cells with T-cell add-back compared with unmanipulated bone marrow or peripheral blood stem cells from HLA-identical sibling donors in patients with first chronic phase chronic myeloid leukemia. *Blood* 2003; 101: 446-53.
54. O'Brien S, Berman E, Bhalla K, et al. Chronic myelogenous leukemia. *J Natl Compr Canc Netw* 2007; 5: 474-96.
55. Kaeda J, O'Shea D, Szydło RM, et al. Serial measurement of BCR-ABL transcripts in the peripheral blood after allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia: an attempt to define patients who may not require further therapy. *Blood* 2006; 107: 4171-6.
56. Bacher U, Zander AR, Haferlach T, Schnittger S, Fehse B, Kroger N. Minimal residual disease diagnostics in myeloid malignancies in the post transplant period. *Bone Marrow Transplant* 2008; 42: 145-57.
57. Lange T, Deininger M, Brand R, et al. BCR-ABL transcripts are early predictors for hematological relapse in chronic myeloid leukemia after hematopoietic cell transplantation with reduced intensity conditioning. *Leukemia* 2004; 18: 1468-75.
58. Weisser M, Tischer J, Schnittger S, Schoch C, Ledderose G, Kolb HJ. A comparison of donor lymphocyte infusions or imatinib mesylate for patients with chronic myelogenous leukemia who have relapsed after allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica* 2006; 91: 663-6.

59. Hess G, Bunjes D, Siegert W, et al. Sustained complete molecular remissions after treatment with imatinib-mesylate in patients with failure after allogeneic stem cell transplantation for chronic myelogenous leukemia: results of a prospective phase II open-label multicenter study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7583-93.
60. Palandri F, Amabile M, Rosti G, et al. Imatinib therapy for chronic myeloid leukemia patients who relapse after allogeneic stem cell transplantation: a molecular analysis. *Bone Marrow Transplant* 2007; 39: 189-91.
61. Martinelli G, Iacobucci I, Soverini S, Cilloni D, Saglio G, Pane F, Baccarani M. Monitoring minimal residual disease and controlling drug resistance in chronic myeloid leukaemia patients in treatment with imatinib as a guide to clinical management. *Hematol Oncol* 2006; 24: 196-204.
62. Cortes J, Jabbour E, Kantarjian H, et al. Dynamics of BCR-ABL kinase domain mutations in chronic myeloid leukemia after sequential treatment with multiple tyrosine kinase inhibitors. *Blood* 2007; 110: 4005-11.
63. Ernst T, Erben P, Müller MC, et al. Dynamics of BCR-ABL mutated clones prior to hematologic or cytogenetic resistance to imatinib. *Haematologica* 2008; 93: 186-92.
64. Guglielmi C, Arcese W, Hermans J, et al. Risk assessment in patients with Ph+ chronic myelogenous leukemia at first relapse after allogeneic stem cell transplant: an EBMT retrospective analysis. The Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 2000; 95: 3328-34.
65. Guglielmi C, Arcese W, Dazzi F, et al. Donor lymphocyte infusion for relapsed chronic myelogenous leukemia: prognostic relevance of the initial cell dose. *Blood* 2002;100:397-405
66. Olavarria E, Ottmann OG, Deininger M, et al. Response to imatinib in patients who relapse after allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2003; 17: 1707-12.
67. Klyuchnikov E, Kröger N, Brummendorf TH, Wiedemann B, Zander AR, Bacher U. Current status and perspectives of tyrosine kinase inhibitor treatment in the post-transplant period in patients with chronic myeloid leukemia (CML). *Biol Blood Marrow Transplant* 2009 [Epub ahead of print].
68. Olavarria E, Chalandon Y, Schleuning M, Schattenberg A, Michallet M, Guglielmi C. Phase II efficacy study of Dasatinib in patients with chronic and accelerated phase chronic myeloid leukaemia relapsing after allogeneic blood or bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41: 240 [abstract].
69. Larmonier N, Janikashvili N, LaCasse CJ, et al. Imatinib mesylate inhibits CD4+ CD25+ regulatory T cell activity and enhances active immunotherapy against BCR-ABL-tumors. *J Immunol* 2008; 181: 6955-63.
70. Schade AE, Schieven GL, Townsend R, Jankowska AM, Susulic V, Zhang R, Szpurka H, Maciejewski JP. Dasatinib, a small-molecule protein tyrosine kinase inhibitor, inhibits T-cell activation and proliferation. *Blood* 2008; 111: 1366-77.

Adres do korespondencji

dr med. Lidia Gil
Katedra i Klinika Hematologii
i Chorób Rozrostowych Układu Krwiotwórczego
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
ul. Szamarzewskiego 84
60-569 Poznań
tel./faks +48 61 854 93 56