



# ХРОНИЧНА МИЕЛОИДНА ЛЕВКЕМИЯ

ВЧЕРА, ДНЕС И УТРЕ



g-р Методи Петров<sup>1</sup>,  
g-р Виктория Бабачева<sup>1</sup>,  
g-р Христина Иванова<sup>1</sup>,  
g-р Елвира Калеканова<sup>2</sup>,  
g-р Бюлент Нихат<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Клиника по клинична хематология, УМБАЛ „Св. Георги“, гр. Пловдив

<sup>2</sup>Клиника по медицинска онкология УМБАЛ „Св. Георги“, гр. Пловдив

**Х**роничната миелоидна левкемия (ХМЛ) представлява клонална миелопролиферативна неоплазия, характеризираща се с ексцесивна пролиферация на миелоидни клетки, функция на свръхекспресията на BCR-ABL1 фузионния протеин. Тази пролиферация се обуславя и от дисрегулация в множество вътреклетъчни сигнални пътища. ХМЛ е пример за придобитата клонална стволовоклетъчна неоплазия с ключово значение за развитие на съвременните методи за диагностика и лечение в онкология.

ХМЛ представлява модел на заболяване с дългогодишна еволюция и широк спектър от значими събития, започващи с първичното идентифициране и описание на Филадельфийската хромозома (Ph) и стигащи до съвременните цели за ремисия без лечение (Treatment-Free Remission – TFR), както и търсене на нови механизми за терапевтично повлияване<sup>[1]</sup>.

## Ключови думи:

хронична миелоидна левкемия, фузионен протеин, тирозинкиназна терапия, ХМЛ, левкемична стволова клетка (CML-LSCs), лекарствена резистентност

## Исторически данни

В исторически аспект ХМЛ се споменава за пръв път през 19<sup>ти</sup> век от Р. Вирхов като “White blood disease” (“Болест на бялата кръв”), послед-

**ХРОНИЧНАТА МИЕЛОИДНА ЛЕВКЕМИЯ (ХМЛ)** е клонална хемопоетична стволовоклетъчна неоплазия, функция на балансирана транслокация между дългото рамо на 9<sup>-та</sup> и 22<sup>-ра</sup> хромозома с последваща свръхекспресия на фузионен протеин (BCR-ABL1), водещ до неконтролируема пролиферация на миелодни клетъчни елементи. ХМЛ е първата, пряко свързана с конкретна хромозомна аберация неоплазия, като установяването ѝ се превръща в крайъгълен камък както за развитието на съвременните методи за диагностика и проследяване на над 6 хиляди известни генетични мутации, така и за създаването на селективна противотуморна терапия. Тирозинкиназната (ТК) терапия успешно пречупи прогресивния ход на заболяването, постигайки ремисия при над 85% от пациентите с ХМЛ. Въпреки неимоверните успехи на съвременната ТК терапия, една не малка част от пациентите се оформят като първично резистентни. Хетерогенният имунофенотип на LCSc, както BCR-ABL1 независими механизми на прогресия, представляват предизвикателствата на съвременния научен свят в търсене на нови терапевтични възможности.

вано е от първото микроскопско описание на ХМЛ от Хенри Фулър през 1846 г., а през средата на 20<sup>-ти</sup> век Уилям Дамешек прави първото описание и класифициране на хроничните миелопролиферативни заболявания, начело с ХМЛ<sup>[2]</sup>. Първото описание на Ph хромозома датира от 1960 г., когато при кариотипизиране Питър Ноуел и Дейвид Хънгърфорд я описват като делеция на 22<sup>-ра</sup> хромозома. 13 години по-късно става

ясно, че идентифицираната хромозомна аберация всъщност представлява балансирана транслокация 9:22 и се превръща в първата пряка генетична аберация, асоциирана с конкретна малигнена нозология. Последващите открития разкриват молекулярно генетичната хетерогенност на BCR-ABL1 фузионния протеин, като в зависимост от мястото на транслокацията различаваме три основни тирозинкиназни гомей-

таблица 1:

Избор на ТКИ съобразно клинични индикации

Лечение	Популации, при които има показания за употреба				
	Първа линия на лечение при възрастни с CML-CP	Първа линия на лечение при деца с CML-CP	Възрастни с CML с резистентност / непоносимост към предходна терапия с ТКИ	Деца с CML с резистентност / непоносимост към предходна терапия с ТКИ	Пациенти с CML с мутация T315I
Imatinib <sup>1</sup>	—	—	—	—	—
Nilotinib <sup>2</sup>	—	—	—	—	—
Dasatinib <sup>3</sup>	—	—	—	—	—
Bosutinib <sup>4</sup>	—	—	—	—	—
Ponatinib <sup>5</sup>	—	—	—	—	—
Asciminib <sup>6</sup>	—	—	—	—	—

Легенда: Philadelphia chromosome-positive CML in chronic phase (Ph+ CML-CP); Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI); Blast Crisis (BC), Accelerated Phase (AP), Chronic Phase (CP)

на с константна тирозинкиназна активност (p210, p190 и p230), определящи клиничния ход и биологията както на ХМЛ, така и на Ph(+) остра лимфобластна левкемия<sup>[3]</sup>. Идентифициране на Ph хромозома и фузионния протеин представлява крайъгълен камък в разбирането както патогенезата и клинична еволюция на ХМЛ, така и изграждане на съвременните терапевтични линии.

Терапевтичната еволюция на ХМЛ най-общо се разделя на два основни етапа – преди и след откриване на Ph хромозомата и химерния фузионен протеин, отговорни за генетичната нестабилност и антиапоптозните свойства на клоналния миелопродиферативен процес. Първите опити за лечение започват през 1865 г. с употребата на арсениев триоксид (As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>), известен още като фолеров разтвор, последвано от откриване на рентгеновите лъчи и широката употреба на радиотерапия<sup>[3]</sup>. През 20<sup>-ти</sup> век с въвеждането на първите химиотерапевтици се инкорпорира употребата на бисулфан и хидроксуреа, оформящи терапевтичното поведение в продължение на няколко десетилетия. Терапия, ефективно повлияваща броя на левкоцитите, но не и прогресията на заболяването<sup>[4]</sup>. През 1980 г. интерферон-а разчупва установения терапевтичен модел на CML, и успешно постига хематологична и дори цитогенетична ремисия при част от пациентите, но високият профил на токсичност налага нови изисквания към терапевтичните хоризонти<sup>[4]</sup>.

Ерата на тирозинкиназните инхибитори (ТКИ) започва през 1998 г. и се превръща в еталон за успешен дизайн на таргетна противотуморна терапия. През изминалия четвърт век ХМЛ претърпя „трансформа-

ция“, превръщайки се от заболяване с 5-годишна обща преживяемост за едва 6% от пациентите (в пре-ТКИ ерата) в заболяване с 10-годишна преживяемост за над 85% от пациентите. ТК инхибицията, със своите вече четири генерации ТКИ, превърна ХМЛ в заболяване с очаквана продължителност на живот, близка до тази на здравето население<sup>[4]</sup>.

## Съвременни аспекти

ХМЛ е клонална стволово-клетъчна неоплазия с хетерогенен молекулярно генетичен профил. Класическата неробертсонова транслокация дълбоко повлиява всички етапи от клетъчния цикъл с нетен ефект – „монструозна“ трансформация на хематопоезата. Тя протича в три фази – хронична, фаза на акцелерация и бластна трансформация, всяка със съответните клинично-лабораторни, цитоморфологични и молекулярно-генетични отклонения.

Статистически, ХМЛ се характеризира с годишен възходящ тренд на заболяемост от 1.2% за периода 2010-2019 г., или 15% от новодиагно-

стицираните левкемии. Средната възраст на диагностициране е 66 години, като дялът на мъжете е 1.7 пъти по-висок от този на жените<sup>[5,6]</sup>.

Съвременните критерии за диагностика и проследяване на терапевтичния отговор при хронична миелоидна левкемия се основават на консенсусни решения и препоръки на NCCN, ESMO и ELN<sup>[7]</sup>.

Задължително изследване в диагностичния панел на CML е Qualitative RT-PCR (Качествена обратно транскриптазна полимеразна верижна реакция) за детекция на BCR-ABL1 фузионния транскрипт и неговите варианти, като ограниченият обхват на технологията изисква последващ цитогенетичен анализ за откриване на допълнителни цитогенетични аномалии (ACAs) и потвърждаване на реципрочната транслокация t(9;22) (q34; q11). Препоръчителният скрининг тест – Interphase FISH (интерфазна флуоресценция ин situ хибридизация), започва да набира популярност, тъй като позволява използването на периферни левкоцити. Технологията позволява както детекция на BCR-ABL1 транскрипта, така и дискриминацията между лимфобластна

таблица 2

ИЗБОР НА ТКИ СЪОБРАЗНО ПРОФИЛ НА ТОКСИЧНОСТ И КОМОРБИДНОСТ НА ПАЦИЕНТА					
Прегрешаващо или съпътстващо заболяване	Imatinib	Dasatinib	Bosutinib	Nilotinib	Ponatinib
Сърдечно-съдови рискови фактори	Без съответни ограничения	Без съответни ограничения	Без съответни ограничения	С ограничения	С ограничения
Периферна артериална болест	Без съответни ограничения	Без съответни ограничения	Без съответни ограничения	Противопоказан	Противопоказан
Артериална хипертония	Без съответни ограничения	Рисков фактор за плеврален излив	Без съответни ограничения	С ограничения	С ограничения
Атеросклероза	Без съответни ограничения	Рисков фактор за плеврален излив	Без съответни ограничения	Противопоказан	Противопоказан
Рестриктивни и обструктивни пулмопатии	Без съответни ограничения	Противопоказан	Без съответни ограничения	Без съответни ограничения	Без съответни ограничения
Белогробна артериална хипертония	Без съответни ограничения	С ограничения	Без съответни ограничения	Без съответни ограничения	Без съответни ограничения
Перикардит	Без съответни ограничения	Противопоказан	Без съответни ограничения	Без съответни ограничения	Без съответни ограничения
Автоимунно заболяване	Без съответни ограничения	Рисков фактор за плеврален излив	Без съответни ограничения	Без съответни ограничения	Без съответни ограничения
Хиперхолестеролемия	Без съответни ограничения	Рисков фактор за плеврален излив	Без съответни ограничения	С ограничения	Без съответни ограничения
Захарен диабет	Без съответни ограничения	Без съответни ограничения	Без съответни ограничения	С ограничения	С ограничения
Панкреатит	Без съответни ограничения	Без съответни ограничения	С ограничения	Противопоказан	Без съответни ограничения
Чернодробно заболяване	Без съответни ограничения	Без съответни ограничения	С ограничения	С ограничения	Без съответни ограничения
Диария/възпалително чревно заболяване	Без съответни ограничения	Без съответни ограничения	С ограничения	Без съответни ограничения	Без съответни ограничения
Бъбречна недостатъчност	С ограничения	Без съответни ограничения	Без съответни ограничения	Без съответни ограничения	Без съответни ограничения

Без съответни ограничения    С ограничения    Противопоказан

Източник: Isfort, Susanne&Brümmendorf, Tim (2018). Journal of Blood Medicine. Volume 9. 43-50. 10.2147/JBM.S129821.

бластна криза на de novo диагностицирана ХМЛ и de novo Ph(+) остра лимфобластна левкемия<sup>[8]</sup>. Препоръчително изследване в хода на някои клинични изпитания е NGS (масивно паралелно секвениране/секвениране от следващо поколение) за детекция на соматични мутации.

NGS се превръща в неизбежен способ за разработване и търсене на нови терапевтични възможности.

Последващият широк набор от параклинични изследвания, според NCCN, ESMO и ELN, оформят и най-малките детайли от клиничния профил на болестта – стадий, ри-

сков профил, включително и алгоритмично предвиждане на шанса за постигане на пълен цитогенетичен отговор на 18<sup>тия</sup> месец от започване на лечение. Клинично-лабораторна оценка на пациента и в частност коморбидността представляват другата страна на монетата, необходима в изграждането на правилния алгоритъм за избор на терапия<sup>[9]</sup>.

Изборът на ТКИ е интегрално гедуктивен процес, в който се включват множество аспекти както от страна на болестта (стадии, молекулярно генетичен и мутационен профил), така и от страна на пациента (въз-

раст, придружаващи заболявания и индивидуални особености). Лекарственият профил на токсичност, индикациите и контраиндикациите оформят финалните „щрихи“ в процеса на съвременната ТК терапия<sup>[10]</sup> (Табл. 1 и Табл. 2).

Оценка на терапевтичния отговор: Различаваме следните типове терапевтичен отговор при пациенти с ХМЛ – хематологичен, цитогенетичен и молекулярно-генетичен отговор.

Количественият анализ на BCR-ABL1 транскриптите оформя следните три групи пациенти – пациенти с оптимален отговор, пациенти със

таблица 3

## ВИДОВЕ ТЕРАПЕВТИЧЕН ОТГОВОР И ТЕРАПЕВТИЧНИ ПРЕПОРЪКИ

ИЗТОЧНИК: NCCN GUIDELINES 2018

## ВИДОВЕ МОЛЕКУЛЯРНО ГЕНЕТИЧЕН ОТГОВОР

BCR-ABL1 (IS)	3 месеца	6 месеца	12 месеца	>12 месеца
>10%	Субоптимален	Липса на отговор	Липса на отговор	Липса на отговор
>1-10% EMR	Оптимален	Оптимален	Субоптимален	Липса на отговор
>0.1-1%	Оптимален	Оптимален	Оптимален	Субоптимален
≤0.1% MMR	Оптимален отговор	Оптимален	Оптимален	Оптимален

	Клинични съобщения	Втора или последваща линия на терапия
Липса на отговор	Мутационен анализ. Оценка на комплайънса и взаимодействието с лекарствата.	Смяна на ТКИ, или насочване към стволово клетъчна трансплантация (СКТ).
Субоптимален отговор	Мутационен анализ. Оценка на комплайънса и лекарствените взаимодействия.	Смята на ТКИ (ескалиране дозата на сегашния) насочване към СКТ.
Оптимален отговор	Наблюдаване отговора и страничните ефекти.	Продължаваме със същите ТКИ.

субоптимален отговор, или такива с неуспех от първа/последваща линия на лечение<sup>[11]</sup> (Табл. 3).

Количествените стойности на BCR-ABL1 транскриптите като EMR (ранен молекулярен отговор; BCR-ABL1<10%), MMR (голям молекулярен отговор; BCR-ABL1<0.1%) и DMR (дълбок молекулярен отговор; BCR-ABL1<0.01%) са абсолютни предиктори на висока обща преживяемост (OS) и преживяемост без прогресия (PFS). Времето за постигане на MMR също показва пряка корелация с дълбочината на молекулярния отговор и потенциалния успех при TFR (Ремисия без терапия). EMR се оформи като ранен предиктор за най-висока обща преживяемост (OS), преживяемост без прогресия (PFS), както и успех при TFR.

Въпреки множеството методи за субтипизиране на отделните пациенти в определени рискови групи съобразно дебютни или еволютивни маркери на болестта и множеството „лостови“ механизми за противодействие на болестта и нейните порочни кръгове, като възход към клетъчна незрялост и прогресия, все още над 15% от пациентите с ХМЛ не успяват да постигнат клиничен/молекулярно генетичен контрол на болестта дори след 3<sup>та</sup> или 4<sup>та</sup> линия ТКИ. С нарастване броя на прилаганите ТКИ намалява шансът за постигане на MMR, повлиявайки негативно показателите DFS и OS<sup>[12]</sup>. Днес изразът „резистентност“, представлява хетерогенен спектър от видове „неоптимален отговор“, включващи невъзможност за постигане на MMR, загуба на такъв, както

и загуба на хематологичен отговор<sup>[13]</sup>. Различаваме две големи групи от механизми, отговорни за развитието на лекарствена резистентност – BCR-ABL1 зависими и независими механизми за резистентност и прогресия. Последните 25 години клинични проучвания и изпитания в областта на BCR-ABL1 зависимите механизми на лекарствена резистентност изградиха съвременния набор лекарствени средства, пречупващи прогресивния ход на болестта при над 85% от пациентите<sup>[14]</sup>. Въпреки неимоверните успехи на съвременната ТКИ все още всеки 6<sup>ти</sup> пациент изисква откриването на нови терапевтични възможности, повлияващи BCR-ABL1 независимите механизми за прогресия и резистентност.

### ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВАТА НА БЪДЕЩЕТО

BCR-ABL1 протоонкогенът възниква в плурипотентната стволова клетка впоследствие наречена левкемична стволова клетка (LSC). Разкриването на CML LSCs и техния имунофенотип създаде предпоставки за нови начини за противодействие на ХМЛ. Последните открития разкриха уникални качества на CML LSCs като възможността да се самоподдържат, диференцират



и дори да преминават в латентна Go фаза на клетъчния цикъл. Съществен пробив в разбирането на BCR-ABL1 независимите механизми на резистентност е разкриването на множество вътреклетъчни сигнални пътища, асоциирани със самоподдържането на патологичния клетъчен пул като: Hedgehog PK (протешинкиназната) свръхактивация, TGF- $\beta$  (трансформиращ растежен ф-р бета), както и свръхекспресията на Kruppel Like Factor 4 (KLF4). Факторите на костно-мозъчната среда, като израз на извънклетъчни механизми за резистентност със своите многолики аферентации към CML LSCs, допринасят за имортализирането на левкемичния стволово-клетъчен клон, благодарение на дисрегулация в редица кадхеринови молекули като фибробластния растежен фактор 2 (FGF2), ICAM-1 и VCAM-1 ендотелни фактори. Значението на хипоксията (HIF), както и ефектът на Варбург, допринасят за избягване на имунологичния сървейълнс в костно-мозъчната микро-среда, и представляват емпирични данни на съвременната наука, оформящи бъдещите терапевтични хоризонти<sup>[15,16]</sup>.

Левкемичните стволови клетки (CML LSCs) представляват сложен клетъчен пул с комплексен имунофенотип, резистентен на ТК инхибиция, обезпечаващ BCR-ABL1 независимите механизми на лекарствена резистентност и прогресия на заболяването.

## Заклучение

Хроничната миелоидна левкемия е пример за онкологично заболяване, превърнало се в еталон за успех в съвременната таргетна терапия.

През последните 25 години нарастващият терапевтичният „арсенал“ превърна ХМЛ в първото онкологично заболяване с очаквана преживяемост, близка до тази на нормалната популация. Въпреки неимоверните успехи на съвременната ТКИ, все още една не малка част от пациентите не успяват да постигнат ремисия. С разширяване на познанията ни относно механизмите за лекарствена резистентност ХМЛ преминава в следващата си фаза от терапевтична еволюция, фаза, отразяваща надеждата за пълна ерадикация на ХМЛ<sup>[1]</sup>. ■

### Книгопис:

- Minciacci VR, Kumar R, Krause DS. Chronic Myeloid Leukemia: A Model Disease of the Past, Present and Future. *Cells*. 2021 Jan 10;10(1):117. doi: 10.3390/cells10010117.
- He Wu, Zhan. 2020. 'Milestone Histories and Paradigmatic Genetic Discoveries of Chronic Myeloid Leukemia (CML)'. *Rare Diseases*. IntechOpen. doi:10.5772/intechopen.90938.
- Santos FP, Kantarjian H, Quintás-Cardama A. et al. Evolution of therapies for chronic myelogenous leukemia. *Cancer J*. 2011 Nov-Dec;17(6):465-76. doi: 10.1097/PP0.0b013e31823dec8d. PMID: 22157290; PMCID: PMC3243359.
- <https://www.nature.com/articles/s41375-023-02048-y/tables/2>
- Ning, L., Hu, C., Lu, P. et al. Trends in disease burden of chronic myeloid leukemia at the global, regional, and national levels: a population-based epidemiologic study. *Exp Hematol Oncol* 9, 29 (2020). <https://doi.org/10.1186/s40164-020-00185-z>.
- Cross, N.C.P., Ernst, T., Branford, S. et al. European Leukemia Net laboratory recommendations for the diagnosis and management of chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 37, 2150–2167 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41375-023-02048-y>.
- <https://www.nature.com/articles/s41375-023-02048-y/tables/2>
- [https://www.leukemia-net.org/leukemias/cml/eutos\\_score/](https://www.leukemia-net.org/leukemias/cml/eutos_score/)
- Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT. et al. European Leukemia Net 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020 Apr;34(4):966-984. doi:10.1038/s41375-020-0776-2. Epub 2020 Mar 3. PMID: 32127639; PMCID: PMC7214240.
- Cortes J, Quintás-Cardama A, Kantarjian HM. Monitoring molecular response in chronic myeloid leukemia. *Cancer*. 2011 Mar 15;117(6):1113-22. doi: 10.1002/cncr.25527. Epub 2010 Oct 19. PMID: 20960522; PMCID: PMC4969001.
- Kong JH, Winton EF, Heffner LT. et al. Outcomes of Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia after Treatment with Multiple Tyrosine Kinase Inhibitors. *J Clin Med*. 2020 May 20;9(5):1542. doi: 10.3390/jcm9051542. PMID: 32443762; PMCID: PMC7290862.
- Michele Baccarani, Fabrizio Pane, Giuseppe Saglio. Monitoring treatment of chronic myeloid leukemia. *Haematologica* 2008;93(2):161-169; <https://doi.org/10.3324/haematol.12588>.
- Bavaro L, Martelli M, Cavo M. et al. Mechanisms of Disease Progression and Resistance to Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy in Chronic Myeloid Leukemia: An Update. *Int J Mol Sci*. 2019 Dec 5;20(24):6141. doi: 10.3390/ijms20246141. PMID: 31817512; PMCID: PMC6940932.
- Mojtahedi, H., Yazdanpanah, N. & Rezaei, N. Chronic myeloid leukemia stem cells: targeting therapeutic implications. *Stem Cell Res Ther* 12, 603 (2021). <https://doi.org/10.1186/s13287-021-02659-1>.
- Padda J, Khalid K, Kakani V. et al. (September 05, 2021) Metabolic Acidosis in Leukemia. *Cureus* 13(9): e17732. doi:10.7759/cureus.17732.