



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Acta Haematologica Polonicajournal homepage: www.elsevier.com/locate/achaem**Praca poglądowa/Review****Leczenie celowane w ostrych białaczkach szpikowych****Targeted therapy in acute myeloid leukemia****Jerzy Hołowiecki^{1,*}, Aleksandra Hołowiecka²**¹Klinika Transplantacji Szpiku i Onkohematologii Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie Oddział w Gliwicach,
Kierownik: prof. dr hab. med. Sebastian Giebel, Poland²Klinika Nowotworów Głowy i Szyi Centrum Onkologii w Warszawie, Kierownik: doc. dr hab. n. med. Andrzej Kawecki, Poland

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 16.01.2013

Zaakceptowano: 21.01.2013

Dostępne online: 15.03.2013

Słowa kluczowe:

- ostra białaczka szpikowa
- AML
- leczenie celowane

Keywords:

- Acute Myeloid Leukemia
- AML
- Targeted treatment

A B S T R A C T

Acute myeloid leukaemia – AML is a heterogeneous group of diseases, with different molecular characteristics and different prognosis. The results obtained using universal standard polychemotherapy are rather poor and there is a need for new drugs hitting the molecular targets specific for particular AML subtypes. Over the course of the last two decades a variety of such compounds have been developed in preclinical and clinical studies. Among monoclonal antibodies only the conjugate of anti-CD33 MoAb as a carrier with cytotoxic calicheamicin (GO), was found effective mainly in CBF AML's. Much attention has been paid to FLT3 inhibitors. Mutations in the gene encoding FMS-like tyrosine kinase (FLT3) are present in 30% of AML cases and have a deleterious impact on prognosis. Eight inhibitors: Nidostaurin, Leustartinib, Sorafenib, Sanaksanit, Sunitinib, KW2449, Tandutinib and the most promising AC220, are in clinical trials phase I III. Extended studies of multikinase inhibitor Sorafenib appeared helpful in understanding major reasons of limited efficacy of monotherapy with FLT3 blockers. After initiation of treatment these drugs produce an excellent but only transient response resulting in AML blast clearance from the bone marrow. However, after few weeks an increasing resistance to treatment develops caused by generation of new mutations and selection of resistant clones. To solve this problem different combinations of drugs are currently a subject of preclinical and clinical studies.

Concerning other targets and agents the following appear important: blockers of CXCR4-SDF1 binding which is essential for AML blasts proliferation and survival (prelik-safor, panobinostat, specific MoAb), agents influencing NF- κ B (bortezomibe, parthenoide) and epigenetic drugs (azacytidine, decytabine).

© 2013 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

Ostre białaczki szpikowe (AML) są bardzo heterogenną grupą nowotworów. Zarówno klasyfikacja WHO [1, 2], jak i stale rozwijane badania cytogenetyczno-molekularne [3–5] potwierdzają, że pomimo podobnych cech klinicznych mamy

tu do czynienia z różnymi chorobami mogącymi wymagać odmiennego leczenia [6, 7]. Motywuje to do badań nad opracowaniem programów leczniczych dostosowanych do poszczególnych odmian AML, wykorzystujących leki

* Adres do korespondencji: Klinika Transplantacji Szpiku i Onkohematologii. ul. Wybrzeże Armii Krajowej 15, 44-101 Gliwice. Tel.: +322788529/602 55 29 31(mobile); fax: +32/2789149.

Adres email: holow@io.gliwice.pl (J. Hołowiecki).

Tabela I – Grupy ryzyka w ostrych białaczkach szpikowych i charakterystyka molekularna – potencjalne cele leczenia ukierunkowanego**Table I – Risk in acute myeloid leukemia and molecular characteristics – potential targets for targeted therapy**

Grupa rokownicza genetyczna	Geny fuzji	Inne zmiany molekularne
Rokowanie korzystne		
t(8;21)(q22;q22)	RUNX1/RUNX1T1	
inv(16)(p13q22) i t(16;16)(p13;q22)	CBF α /MYH11	
Kariotyp normalny		Mutacja NPM1 bez FLT3-ITD
Kariotyp normalny		Mutacja CEBPA bez FLT3-ITD
t(15;17)(q22;q12-21)	PML/RAR α	
Rokowanie pośrednie		
– pośrednie – I		
kariotyp normalny		Mutacja NPM1 i obecny FLT3-ITD Normalny NPM1 obecny FLT3-ITD Normalny NPM1 i brak FLT3-ITD
– pośrednie – II		
t(9;11)(q22;q23)	MLT3/MLL	
pozostałe zmiany cytogenetyczne niewymienione w rokowaniu korzystnym i niekorzystnym		
Rokowanie niekorzystne		
t(3;3)(q21;q26) lub inv(3)(q21q26)	RPN1/EVI1	
t(6;9)(p23;q34)	DEC/NUP214	
t(v:11)(v;q23) [*]	rearanżacje MLL	
del(7q)		
del(5q)		
zmiany złożone kariotypu w liczbie ≥ 3 ^{**}		
Uproszczony podział na podstawie wytycznych grupy brytyjskiej MRC, amerykańskiej SWOG oraz zaleceń grupy ekspertów [4].		
[*] Różne zmiany z udziałem 11q23.		
^{**} Zmiany kompleksowe przy nieobecności zmian genetycznych uznawanych przez WHO za powtarzalne i wydzielonych w klasyfikacji, jak t(15;17), t(8;21), itp.		

ukierunkowane na zmiany molekularne. Punktem wyjścia dla takich badań może być aktualnie uznana klasyfikacja AML uwzględniająca stopień ryzyka w zależności od zmian genetyczno-molekularnych (Tab. I) [6].

W 2012 roku przedstawiono propozycję klasyfikacji grup ryzyka opartej wyłącznie na badaniach molekularnych [7]. Wyróżnia ona 5 grup ryzyka z rokowaniem określonym jako:

- 1) „bardzo korzystne” – zmiany w PML-RARA oraz podwójna mutacja CEPBA; 3-letnie przeżycie całkowite (overall survival; OS) rzędu 83%;
- 2) „korzystne” – mutacje RUNX1-RUNX1T1 lub CBF β -MYH11 lub NPM1, ale bez FLT3-ITD; OS 62%;
- 3) „pośrednie” – mutacje inne niż w pozostałych grupach; OS 44%;
- 4) „niekorzystne” – mutacje MLL-PTD oraz RUNX1 lub ASXL1; OS 22%;
- 5) „bardzo niekorzystne” – mutacje TP53; 3-letnie OS = 0%; $P < 0,001$.

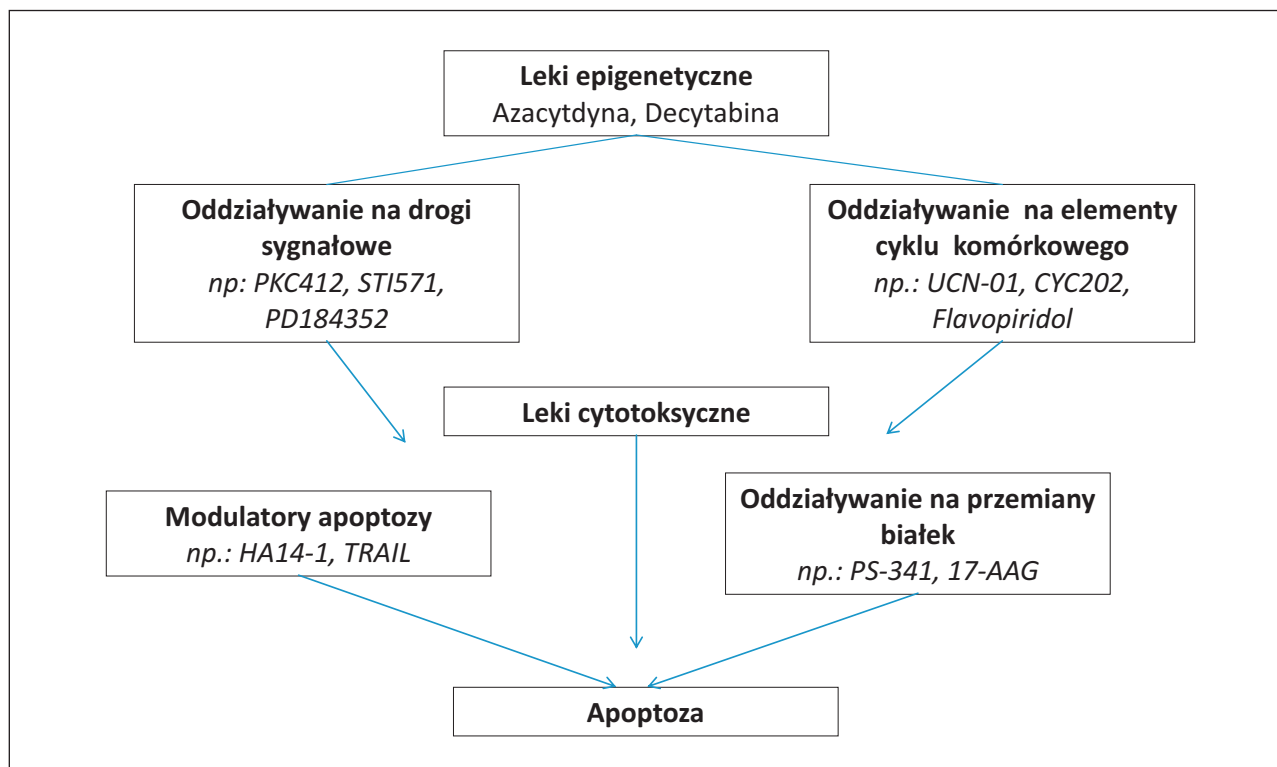
Prace badawcze nad poznaniem zmian molekularnych powodujących zaburzenia proliferacji, różnicowania komórek i ich samoodtwarzania poszerzają wiedzę o biologii chorób hematologicznych i rozwijają diagnostykę. Przyczyniły się też do uświadomienia klinicytom konieczności coraz większej personalizacji leczenia [6, 8].

Wynalezienie leków ukierunkowanych na zmiany molekularne okazuje się jednak być trudniejsze, niż się spodziewano.

Badane substancje pod względem budowy można podzielić na zbudowane z cząstek o dużej masie molekularnej (np. przeciwciała monoklonalne) i leki małowcząsteczkowe, które stanowią większość. Biorąc pod uwagę mechanizm działania, wyróżnia się leki działające na różne elementy dróg sygnałowych, na różne fazy cyklu komórkowego, na procesy proliferacji i różnicowania, mechanizm apoptozy oraz leki epigenetyczne (Ryc. 1).

Przeciwciała monoklonalne i inne leki o dużej masie cząsteczkowej

Przeciwciała monoklonalne (MoAb) mają w AML znacznie mniejsze zastosowanie niż w nowotworach układu chłonnego, gdyż jak dotąd nie zidentyfikowano antygenów swoistych dla komórek z tej grupy nowotworów. Praktycznie wykorzystywanym punktem uchwytu dla leczenia celowanego jest antygen różnicowania komórkowego CD33, który jest obecny na komórkach blastycznych w 80% przypadków AML. Pojawia się on jednak również w przebiegu rozwoju normalnych progenitorów układu granulocytowego. Samo przeciwciało monoklonalne anty-CD33 wykazuje ograniczoną skuteczność przeciw komórkom AML, zostało więc wykorzystane jako nośnik toksyny o nazwie kalichemicyna. Koniugat złożony z przeciwciała anty CD33 i kalichemicyny



Ryc. 1 – Mechanizmy działania i punkty uchwytu dla leków przeciwbiałaczkowych
Fig. 1 – Mechanisms of action and grasping point for drugs antileukaemic

znany jako gemtuzumab ozagomycyn (skrót GO, nazwa komercyjna Mylotarg) umożliwia leczenie celowane, ukierunkowane na komórki ostrych białaczek szpikowych wykazujących ekspresję CD33. Lek, na podstawie zachęcających wyników w białaczkach u osób >60. rż., które wykazały skuteczność monoterapii w 30%, został zarejestrowany do leczenia AML w tym przedziale wieku [9]. Przeprowadzono badania nad wykorzystaniem GO w kombinacji z innymi lekami, w różnych fazach leczenia i w różnym wieku. Duże perspektywne, randomizowane badania przeprowadziła grupa brytyjska MRC, wykazując w badaniu MRC-AML15, korzystny wpływ GO w skojarzeniu z chemioterapią na wyniki leczenia indukcyjnego i wskaźniki przeżycia u chorych w wieku <60 lat z ostrą białaczką szpikową z grupy korzystnego ryzyka cytogenetycznego, głównie z mutacją CBF [10]. Jednak badanie grupy amerykańskiej SWOG [11], w którym porównywano standardowe leczenie indukujące z kombinacją leczenia standardowego z GO, a następnie chorych, którzy uzyskali remisję, ponownie randomizowano do konsolidacji za pomocą GO versus obserwacja, nie wykazało zakładanej poprawy wskaźników remisji i czasu przeżycia wolnego od choroby (DFS), co gorsza, w ramieniu z GO częstsze były poważne powikłania. W związku z tym FDA wydało decyzję o wstrzymaniu stosowania GO. Wzbudziło to dyskusję między innymi na łamach JCO [12]. Ravandi w obszernym przeglądzie zwraca uwagę na trudności oceny leków przeciwbiałaczkowych, jeżeli badanie przeprowadzone jest w całej heterogenicznej grupie AML, a nie w poszczególnych podtypach zdefiniowanych molekularnie, i cytuje inne badania, które wykazały

korzystne działanie GO, szczególnie w podgrupie AML z mutacjami CBF, jak również w białaczkach promielocytowej. Nasze własne doświadczenia sugerują skuteczność GO u chorych z opornością na standardową chemioterapię w okresie przygotowania ich do przeszczepienia szpiku. GO podano w skojarzeniu z standardową chemioterapią w celu uzyskania maksymalnej redukcji masy nowotworu i uzyskania choćby chwilowej remisji. Wykonany w takiej sytuacji alloprzeszczep z mieloablacyjnym kondycjonowaniem od niespokrewnionego dawcy pozwolił na uzyskanie przeżycia bez objawów choroby, trwającego jak dotąd 9 lat (dane nieopublikowane).

Narazie nieudane są próby wprowadzenia do leczenia AML innych przeciwciał monoklonalnych. Badanie grupy HOVON-SAAK u osób >60. rż. wykazało, że dodanie do standardowej terapii indukującej remisję bavacizumabu (MoAb blokujące receptor VEGF; *vasoepithelial growth factor*) nie poprawia wyników [13].

Nie udało się również potwierdzić interesującej koncepcji użycia substancji o działaniu *antisense*. Badanie oligonukleotydu AEG35156, działającego jako *antisense* XIAP (inhibitor apoptozy), nie wykazało korzyści z dodania go do chemioterapii reindukującej remisję w AML [14].

Leki o niskiej masie cząsteczkowej

Najczęściej wymienianym przykładem sukcesu leczenia ukierunkowanego na zmiany molekularne jest wprowadzenie imatinibu i innych inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI)

do leczenia przewlekłej białaczki szpikowej (CML). Należy jednak przypomnieć, że znacznie wcześniej wprowadzone zostało leczenie ostrej białaczki promielocytowej (PML) spowodowanej translokacją t(15:17), w wyniku której powstaje onkogen PML RAR- α . Mamy tu, analogicznie jak w CML, do czynienia z chorobą „jednego genu”. Jej istotną cechą jest wadliwa funkcja receptora dla retinoidów, w wyniku czego następuje zahamowanie procesu różnicowania i dojrzewania układu neutrofilowego. Lekiem, który dokonał przełomu, jest wprowadzony w latach 80. preparat o nazwie All Trans Retinoid Acid – ATRA (nazwa handlowa Vesanoid). Jego wprowadzenie oparte było na obserwacjach lekarzy chińskich, wskazujących na przydatność retinoidów w PML, która to postać AML jest w tym kraju znacznie częstsza niż w innych rejonach [15]. Lek ten dokonał przewrotu w leczeniu PML, chroni pacjentów przed śmiertelnymi powikłaniami w okresie rozpoznania, spowodowanymi zespołem wykrzepiania (DIC) i zapewnia w skojarzeniu z innymi lekami wysoki odsetek całkowitych wyleczeń rzędu 90%. Warunkiem rozpoczęcia leczenia PML jest wykazanie translokacji t(15:17) i onkogenu PML/RAR α (badanie cytogenetyczne, FISH, RT-PCR, badanie przeciwciałem mnonoklonalnym anty-PML).

Leczenie indukujące remisję rozpoczyna się najwcześniej, podając:

1. ATRA 45 mg/m² p.o. w dniach od 1. do 30. Czas ten może niekiedy być wydłużony nawet do 90 dni. Dawka może być zmniejszona do 25 mg/m² u pacjentów w wieku powyżej 70 lat oraz u osób wykazujących większą wrażliwość na lek.
2. Idarubicynę 12 mg/m² (lub daunorubicynę 45 mg/m²) w dniach 2., 4., 5., 8.

Najpoważniejszym powikłaniem jest tak zwany zespół różnicowania się (ATRA differentiation syndrome), określane również jako zespół kwasu retynowego: nacieki w płucach, duszność, obrzęki, wodobrzusze, zespół pseudoguzza mózgu itp. Należy wtedy zastosować deksametazon 10 mg/m²/d. iv. Po indukcji ATRA + antracyklina uzyskuje się 90–95% całkowitych remisji (CR). Następnie, w kolejnych 3 miesiącach podaje się trzy krótkie cykle chemioterapii konsolidującej – skojarzenie ATRA z antracyklinami: 1. miesiąc – idarubicyna 5 mg/m²/d. lub daunorubicyna 30 mg/m²/d. w dniach 1.–4.; 2. miesiąc – mitoksantron 10 mg/m²/d. w dniach 1.–5.; 3. miesiąc – idarubicyna 12 mg/m²/d. lub daunorubicyna 60 mg/m²/d. przez 1 dzień.

Jeżeli badanie wykaże remisję molekularną (nieobecność PML/RAR α w badaniu ilościowym PCR), to można stosować leczenie podtrzymujące, które polega na podawaniu: 6-merkaptopuryny (6-MP) 90 mg/m²/d. p.o., metotreksatu 15 mg/m² raz w tygodniu p.o. oraz ATRA 45 mg/m²/d. p.o. przez kolejne 15 dni, a następnie powtarzaniu go co 3 miesiące przez 2 lata. Takie leczenie zapewnia całkowite przeżycie (OS) rzędu 89% i przeżycie wolne od choroby (DFS) 92% [16] i stanowi potwierdzenie sukcesu leczenia celowanego, jeżeli przyczyną choroby jest pojedyncza zmiana cytogenetyczna. Dalsze doskonalenie leczenia PML uzyskano przez wprowadzenie silniejszej konsolidacji w grupie wyższego ryzyka [17, 18]. Trwają badania nad programami z użyciem trójtlenku arsenu.

Badania nad leczeniem celowanym w innych podtypach AML są we wcześniejszych fazach. Jak to wykazano w tabeli II

i na rycinie 1, badane są substancje hamujące inhibitory kinazy tyrozynowej FLT3, osłabiające wiązanie SDF1–CXCR4, blokujące mechanizmy oporności blastów białaczkowych na leki, indukujące apoptozę komórek macierzystych AML, hamujące NF- κ B i osłabiające inhibitory mechanizmu apoptozy [19, 20].

Najwięcej badań poświęconych jest lekom hamującym zmutowane kinazy FLT3 (*Fms-like tyrosine kinase 3*). Mutacje FLT3 występują w 30% AML, z tego 23% to wewnętrzna tandemowa duplikacja sekwencji nukleotydu w eksonie 14 – FLT3-ITD, a 7% to mutacje punktowe w pętli aktywującej D835G i D835Y. Postacie AML z mutacjami FLT3 mają złe rokowanie – wskutek częstych nawrotów wskaźniki 5-letniego przeżycia wynoszą tylko 15%. Zmotywowało to do wynalezienia leków blokujących kinazy zmutowanych postaci FLT3. Wśród nich (Tab. II) na uwagę zasługuje sorafenib, inhibitor multikinaz, który został dosyć dobrze przebadany i traktowany jest jako lek modelowy pozwalający zrozumieć niepowodzenia napotykanego przy leczeniu tymi preparatami. Już w badaniach przedklinicznych wykazano, że sorafenib hamuje ponad 1000-krotnie silniej fosforylację kinazy w mutacji FLT3-ITD lub D835G niż w komórkach bez mutacji lub w mutacji D835Y [21]. Na razie, na podstawie nielicznych informacji o monoterapii sorafenibem można wnioskować, że możliwe jest uzyskanie całkowitej remisji u około 10% pacjentów z FLT3-ITD [22], natomiast w kilkunastu przypadkach nawrotu AML po alograftacji sorafenib nie wykazał skuteczności [23]. W pierwszych 4 tygodniach leczenia sorafenibem obserwuje się zwykle ustępowanie blastozy, jednak po 2 miesiącach zaczyna narastać oporność spowodowana różnymi nowymi mutacjami [24]. Wykazano, że zarówno po sorafenibie, jak i po leczeniu nowym lekiem AC220, występuje wyselekcjonowanie klonów z oporną mutacją D835Y [25], wykazywane jest też powstawanie różnych innych mutacji [26]. Równocześnie są doniesienia o możliwości przełamania oporności, np. przez zastosowanie inhibitora kinaz ponatinibu [27].

Badania I fazy oceniające wyniki leczenia kombinacjami sorafenibu z innymi lekami u dzieci z opornymi postaciami AML pozwalają wnioskować tylko o akceptowalnej tolerancji [28], podobnie jak próby u pacjentów w starszym wieku. Jest nadzieja na uzyskanie lepszych efektów przy zastosowaniu kombinacji leków o różnym punkcie uchwytu [29], na co wskazują przedkliniczne obserwacje skuteczności sorafenibu w skojarzeniu z inhibitorem PI3K [30].

Wśród innych inhibitorów kinaz FLT3 leustartinib, midostaurin i sunitinib były wcześniej oceniane w różnych nowotworach, a następnie wykazano ich przejściową skuteczność w AML [30]. Obecnie badane są w kombinacjach z chemioterapeutykami. Duże nadzieje są związane z nowszym preparatem AC220, który w badaniach I fazy wykazał w monoterapii przejściową skuteczność, a nawet możliwość uzyskania CR. Lek ten wykazuje, w porównaniu z pozostałymi inhibitorami kinaz FLT3, większą siłę działania, większą selektywność i czas półtrwania ok. 1,5 dnia. Stwierdzono jednak, że w miarę czasu jego stosowania może dochodzić do generowania kolejnych opornych mutacji FLT3 [25]. Prowadzone są więc badania w skojarzeniu z innymi lekami [31, 32].

Jak z tego wynika, znane obecnie inhibitory FLT3 hamują rozwój komórek AML z mutacjami FLT3, po kilku tygodniach rozwija się jednak oporność spowodowana selekcją klonów

Tabela II – Obecnie realizowane badania nad leczeniem celowanym u chorych na ostre białaczki (na podstawie [19, 20, 30] uaktualnione)**Table II – Currently ongoing research into the targeted treatment of patients with acute leukemia (based on [19, 20, 30], updated)**

Cel	Inhibitor	Uzasadnienie i uwagi	Faza badania, uwagi
FLT3 mut 1-6	Midostaurin; PKC412	Inhibitory kinazy tyrozynowej FLT3: Powodują redukcję blastów w szpiku, jednak po kilku tygodniach monoterapii rozwija się oporność. Kombinacje z chemioterapią są dobrze tolerowane, jednak wyniki leczenia pozostają niezadowalające. Trwają badania	IIb, Ib, III*
	Leustartynib; CEP-701		I/II, III
	Sorafenib; BAY43-9006		I, I/II
	Samaksanib; SU5416		II
	Sunitinib; SU11248		I, I/II
	AC220		I, II
	KW2449	I	
FLT3-ITD/mut 7	Tandutynib; MLN518		I, I/II
mTOR	RAD 001	Inhibitor mTOR skuteczny w nawrotowych AML <60 lat	Ib
Interakcja komórek białaczki ze zrębem	Pleriksafor	Blokowanie wiązania SDF1- CXCR4, które jest potrzebne do podtrzymania proliferacji i oporności na chemioterapię	II
	BMS93654/MDX1338	Przeciwciało monoklonalne anty CXCR4	I
	Panobinostat	Inhibitor deacetylazy – supresja CXCR4	I
NF-κ B	Bortezomib	Razem z antracyklinami wspomaga apoptozę komórek AML	II
Komórka macierzysta białaczki	Parthenoide	Selektywny inhibitor; indukuje apoptozę komórek macierzystej AML; hamuje NF-κB, aktywuje p53	Badania przedkliniczne
Mechanizm apoptozy	AEG35156 (XIAP oligonukleotyd)	Hamuje XIAP, który w AML wykazuje nadekspresję i blokuje apoptozę	I/II, ukończone
Oporność na leki; P-glikoproteina (P-gp)	Zosquidar	Blokuje efluks antracyklin z komórek AML	II
	Valspodar- PSC 833	Blokuje efluks antracyklin z komórek AML	III – negatywne
	Amonafide	Inhibitor topoizomerazy oporny na gpP	I
MLL (i różne geny)	Leki epigenetyczne: Azacytydyna, Decytabina	Odwracają hipermetylację genów supresorowych nowotworów	II, u osób starszych

AML – ostra białaczka szpikowa, TKI – inhibitory kinazy tyrozynowe.

lub powstaniem nowych mutacji. Problem ten próbuje się rozwiązać przez zastosowanie kombinacji leków i poszukiwanie nowych inhibitorów FLT3.

W fazie badań jest też większość pozostałych leków uznawanych za ukierunkowane dla AML i wymienionych w tabeli II.

- Leki hamujące powiązanie komórek białaczki ze zrębem szpiku za pośrednictwem wiązania CXCR4-SDF1 powodują, że komórka białaczki pozbawiona zostaje stymulacji przez komórki zrębu, co zmniejsza proliferację i zdolność wytwarzania oporności na leki. Badania I/II fazy potwierdziły, że plerixafor dodany do standardowej chemioterapii zwiększa jej działanie w opornych AML [33]. Podobny efekt można uzyskać, stosując inhibitor deacetylazy histonów panobinostat [34]. Ostatnio potwierdzono możliwość wykorzystania przeciwciała monoklonalnego antyCXCR4 [35].
- Droga sygnałowa mTOR jest uaktywniona u większości chorych z AML. Badanie fazy Ib grupy GOELAM wykazało obiecujące wyniki reindukcji remisji w AML przy użyciu inhibitora mTOR RAD 001 [36].
- Leki oddziałujące na NF-κB, takie jak inhibitor proteasomu bortezomib i selektywny inhibitor NF-κB panobinostat, są badane w opornych i nawrotowych

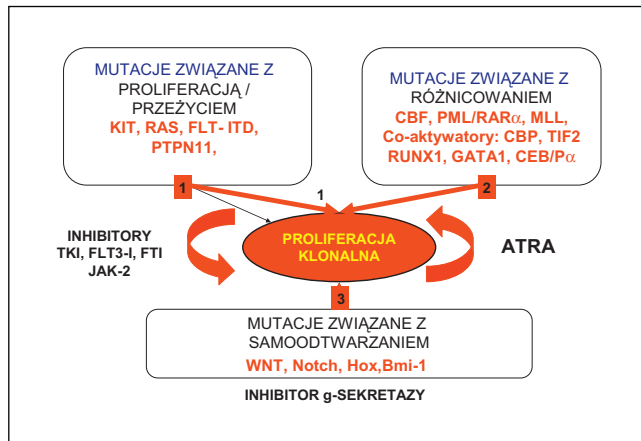
postaciach AML. Grupa CALGB wykazała korzystne wyniki, dodając bortezomib do leczenia standardowego DA 3+7 w fazie konsolidacji [37]. Wykazano też synergistyczne działanie panobinostatu i bortezomibu w opornych postaciach AML [38].

- Leki oddziałujące na mechanizm apoptozy – w poprzednim rozdziale wspomniano o niepowodzeniu próby wykorzystania antisensu dla inhibitora apoptozy [14].
- Próby poprawy wyników leczenia AML przez zahamowanie mechanizmów powstania oporności na leki za pomocą valspodaru [39] i zosquidaru [40] przeprowadzone przez grupy CALGB i ECOG nie potwierdziły ich wartości.

Leki działające na poziomie epigenetycznym

W ostatnich latach zwiększa się zainteresowanie lekami działającymi na poziomie epigenetycznym, a więc kontrolującymi aktywność różnych genów, w szczególności odwracającymi demetylatorami genów supresorowych nowotworów – azacytydyną i decytabiną.

Azacytydyna (Vidaza) została zarejestrowana w Europie w grudniu 2008 do leczenia pacjentów, którzy nie kwalifikują



Ryc. 2 – Charakterystyka zmian molekularnych w ważnych etapach cyklu komórkowego, które mogą być celem dla leków przeciwbiałaczkowych, i przykłady stosowanych leków

Fig. 2 – Characteristics of the molecular changes in the cell cycle stages and conditions that may be the target for drugs antileukaemic, and examples of drugs

się do transplantacji komórek krwiotwórczych z rozpoznaniem:

1. Zespół mielodysplastyczny (MDS) z ryzykiem pośrednim-2 i wysokim wg skali IPSS.
2. Przewlekła białaczka mielomonocytoza (CMML) z obecnością 10–29% komórek blastycznych w szpiku bez cech mieloproliferacji.
3. Ostra białaczka szpikowa (AML) z obecnością 20–30% komórek blastycznych w szpiku i dysplazją wieloliniową – wg klasyfikacji WHO.

Zaleca się rozpoczęcie leczenia od dawki 75 mg/m², w formie iniekcji podskórnej przez 7 dni, następnie przerwa 21-dniowa. Zakłada się podanie 6 cykli z dostosowaniem dawkowania do odpowiedzi (ema.europa.eu). Aktualnie prowadzone są badania nad zastosowaniem azacytydyny do leczenia AML i MDS w okresie po allotransplantacji szpiku. Wykazano, że może ona stymulować ekspansję komórek T-regulatorowych i limfocytów cytotoksycznych limfocytów CD8 poprzez zwiększanie aktywności GVT [41].

Decytabina (synonimy: 5-aza-2'-deoksytydyna) została zarejestrowana w 2006 roku do leczenia zespołów mielodysplastycznych (MDS), a w 2012 roku do leczenia AML. Lek podawany jest zwykle w formie wlewów dożylnych w dniach 1.–3. powtarzanych co 6 tygodni (szczegóły <http://dacogen.com>) (Ryc. 2).

Podsumowanie

Badania leków ukierunkowanych na poznane dotychczas zmiany w komórkach AML udowadniają, że leczenie celowane tej choroby jest bardziej złożone, niż można było sądzić, śledząc sukcesy imatinibu w CML [42]. Uzasadniają one jednak celowość ich kontynuacji, gdyż jest to droga oparta na racjonalnych przesłankach. Wskaźniki odpowiedzi

na badane leki po zastosowaniu ich w formie monoterapii są na ogół niskie i maleją przy dłuższym leczeniu.

Analizując przyczyny niepowodzeń, należy wziąć pod uwagę następujące czynniki:

1. U podstaw rozwoju AML leży najpewniej kilka współistniejących zmian w układach odpowiedzialnych za procesy proliferacji, różnicowania i samoodtworzenia komórek (Ryc. 2), a nie pojedyncza zmiana jak w CML.
2. Powstawanie oporności w trakcie dłuższej trwającej monoterapii spowodowane jest selekcją klonów opornych i powstawaniem nowych mutacji, co wykazano np. w badaniach sorafenibu.

Wiele faktów wskazuje na to, że rozwiązania należy szukać w wynalezieniu programów wielolekowych oddziałujących jednocześnie na różne istotne elementy patogeny choroby. Możliwość sekwencjonowania genomu [43] rozszerza perspektywę poznania zmian związanych z chorobą oraz cech indywidualnych chorego, stanowi więc wyzwanie do opracowania adekwatnych wariantów spersonalizowanego leczenia.

Wkład autorów/Authors' contributions

JH – opracowanie przeglądu piśmiennictwa i tekstu, przygotowanie ilustracji, weryfikacja całego tekstu. AH – opracowanie przeglądu piśmiennictwa i tekstu dla PML, współpraca przy opracowaniu i weryfikacja całego tekstu.

Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Badania własne zostały przeprowadzone zgodnie z zasadami Dobrej Praktyki Klinicznej i zaakceptowane przez lokalną Komisję Bioetyki.

PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

- [1] Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood* 2011;117(19):5019–5032.
- [2] Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. The 2008 revision of the WHO classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009;114(5):937–951.

- [3] Bullinger L, Döhner K, Kranz R, Stirner C, Fröhling S, Scholl C, et al. An FLT3 gene-expression signature predicts clinical outcome in normal karyotype AML. *Blood* 2008;111(9):4490-4495.
- [4] Schlenk RF, Döhner K, Krauter J, Fröhling S, Corbacioglu A, Bullinger L, et al. German-Austrian Acute Myeloid Leukemia Study Group. Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2008;358(18):1909-1918.
- [5] Gröschel S, Schlenk RF, Engelmann J, Rockova V, Teleanu V, Kühn MW, et al. Deregulated Expression of EVI1 Defines a Poor Prognostic Subset of MLL-Rearranged Acute Myeloid Leukemias: A Study of the German-Austrian Acute Myeloid Leukemia Study Group and the Dutch-Belgian-Swiss HOVON/SAKK Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2013;31(1):95-103.
- [6] Döhner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Burnett AK, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2010;115(3):453-474.
- [7] Grossmann V, Schnittger S, Kohlmann A, Eder C, Roller A, Dicker F, et al. A novel hierarchical prognostic model of AML solely based on molecular mutations. *Blood* 2012;120(15):2963-2972.
- [8] Hokland P, Ommen HB. Towards individualized follow-up in adult acute myeloid leukemia in remission. *Blood* 2011;117(9):2577-2584.
- [9] Sievers EL, Appelbaum FR, Spielberger RT, Forman SJ, Flowers D, Smith FO, et al. Selective ablation of acute myeloid leukemia using antibody-targeted chemotherapy: A phase I study of an anti-CD33 calicheamicin immunoconjugate. *Blood* 1999;93(11):3678-3684.
- [10] Burnett AK, Hills RK, Milligan D, Kjeldsen L, Kell J, Russell NH, et al. Identification of patients with acute myeloblastic leukaemia who benefit from the addition of gemtuzumab ozogamicin: Results of the MRC AML15 trial. *J Clin Oncol* 2011;29:369-377.
- [11] Petersdorf S, Kopecky K, Stuart RK, Larson RA, Nevill TJ, Stenke L, et al. Preliminary results of Southwest Oncology Group Study S0106: An international intergroup phase 3 randomized trial comparing the addition of gemtuzumab ozogamicin to standard induction therapy versus standard induction therapy followed by a second randomization to post-consolidation gemtuzumab ozogamicin versus no additional therapy for previously untreated acute myeloid leukemia. *Blood* 2009;114:326 (abstr 790).
- [12] Ravandi F. Gemtuzumab Ozogamicin: One Size Does Not Fit All—The Case for Personalized Therapy. *JCO* 2011;29:349-351.
- [13] Ossenkoppele GJ, Stussi G, Maertens J, van Montfort K, Biemond BJ, Breems D, et al. Addition of bevacizumab to chemotherapy in acute myeloid leukemia at older age: a randomized phase 2 trial of the Dutch-Belgian Cooperative Trial Group for Hemato-Oncology (HOVON) and the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). *Blood* 2012;120(24):4706-4711.
- [14] Schimmer AD, Herr W, Hänel M, Borthakur G, Frankel A, Horst HA, et al. Addition of AEG35156 XIAP antisense oligonucleotide in reinduction chemotherapy does not improve remission rates in patients with primary refractory acute myeloid leukemia in a randomized phase II study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2011;11(5):433-438.
- [15] Huang M, Ye Y, Chen S, Chai J, Lu J, Zhou L, et al. Use of all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1988;72(2):567-572.
- [16] Sanz MA, Grimwade D, Tallman MS, Lowenberg B, Fenaux P, Estey EH, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2009;113(9):1875-1891.
- [17] Sanz MA, Montesinos P, Rayón C, Holowiecka A, de la Serna J, Milone G, et al. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia based on all-trans retinoic acid and anthracycline with addition of cytarabine in consolidation therapy for high-risk patients: further improvements in treatment outcome. *Blood* 2010;115:5137-5146.
- [18] Grant S. Is the focus moving toward a combination of targeted drugs? *Best Pract Res Clin Haematol* 2008;21(4):629-637.
- [19] Fernandez HF. New trends in the standard of care for initial therapy of acute myeloid leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010;56-61.
- [20] Kindler T, Lipka DB, Fischer T. FLT3 as a therapeutic target in AML: still challenging after all these years. *Blood* 2010;116(24):5089-5102.
- [21] Zhang W, Konopleva M, Shi YX, McQueen T, Harris D, Ling X, et al. Mutant FLT3: a direct target of sorafenib in acute myelogenous leukemia. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(3):184-198.
- [22] Röllig C, Brandts C, Shaid S, Hentrich M, Krämer A, Junghans C, et al. Survey and analysis of the efficacy and prescription pattern of sorafenib in patients with acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma* 2012;53(6):1062-1067.
- [23] Sharma M, Ravandi F, Bayraktar UD, Chiattoni A, Bashir Q, Giral S, et al. Treatment of FLT3-ITD-positive acute myeloid leukemia relapsing after allogeneic stem cell transplantation with sorafenib. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17(12):1874-1877.
- [24] Man CH, Fung TK, Ho C, Han HH, Chow HC, Ma AC, et al. Sorafenib treatment of FLT3-ITD(+) acute myeloid leukemia: favorable initial outcome and mechanisms of subsequent nonresponsiveness associated with the emergence of a D835 mutation. *Blood* 2012;119(22):5133-5143.
- [25] Moore AS, Faisal A, Gonzalez de Castro D, Bavetsias V, Sun C, Atrash B, et al. Selective FLT3 inhibition of FLT3-ITD+ acute myeloid leukaemia resulting in secondary D835Y mutation: a model for emerging clinical resistance patterns. *Leukemia* 2012;26(7):1462-1470.
- [26] Williams AB, Nguyen B, Li L, Brown P, Levis M, Leahy D, Small D. Mutations of FLT3/ITD confer resistance to multiple tyrosine kinase inhibitors. *Leukemia* 2013;27(1):48-55.
- [27] Gozgit JM, Wong MJ, Wardwell S, Tyner JW, Loriaux MM, Mohemmad QK, et al. Potent activity of ponatinib (AP24534) in models of FLT3-driven acute myeloid leukemia and other hematologic malignancies. *Mol Cancer Ther* 2011;10(6):1028-1035.
- [28] Inaba H, Rubnitz JE, Coustan-Smith E, Li L, Furmanski BD, Mascara GP, et al. Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of the multikinase inhibitor sorafenib in combination with clofarabine and cytarabine in pediatric relapsed/refractory leukemia. *J Clin Oncol* 2011;29(24):3293-3300.
- [29] Daver N, Cortes J. Molecular targeted therapy in acute myeloid leukemia. *Hematology* 2012;17(Suppl 1):S59-S62.
- [30] Jin L, Tabe Y, Lu H, Borthakur G, Miida T, Kantarjian H, Andreeff M. Konopleva Mechanisms of apoptosis induction by simultaneous inhibition of PI3K and FLT3-ITD in AML cells in the hypoxic bone marrow microenvironment. *Cancer Lett* 2013;329(1):45-58.
- [31] Fathi AT, Chabner BA. FLT3 inhibition as therapy in acute myeloid leukemia: a record of trials and tribulations. *Oncologist* 2011;16(8):1162-1174.
- [32] Zarrinkar PP, Gunawardane RN, Cramer MD, Gardner MF, Brigham D, Belli B, et al. AC220 is a uniquely potent and

- selective inhibitor of FLT3 for the treatment of acute myeloid leukemia (AML). *Blood* 2009;114(14):2984-2992.
- [33] Uy GL, Rettig MP, Motabi IH, McFarland K, Trinkaus KM, Hladnik LM, et al. A phase 1/2 study of chemosensitization with the CXCR4 antagonist plerixafor in relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Blood* 2012;119(17):3917-3924.
- [34] Mandawat A, Fiskus W, Buckley KM, Robbins K, Rao R, Balusu R, et al. Pan-histone deacetylase inhibitor panobinostat depletes CXCR4 levels and signaling and exerts synergistic antimyeloid activity in combination with CXCR4 antagonists. *Blood* 2010;116(24):5306-5315.
- [35] Kuhne MR, Mulvey T, Belanger B, Chen S, Pan C, Chong C, et al. BMS-936564/MDX-1338: A Fully Human Anti-CXCR4 Antibody Induces Apoptosis In Vitro and Shows Antitumor Activity in Vivo in Hematologic Malignancies. *Clin Cancer Res* 2013;19(2):357-366.
- [36] Park S, Chapuis N, Marcoux FS, Recher C, Prebet T, Chevallier P, et al. A phase Ib GOELAMS study of the mTOR inhibitor RAD001 in association with chemotherapy for AML patients in first relapse. *Leukemia* 2013;(Jan 16). <http://dx.doi.org/10.1038/leu.2013.17> [Epub ahead of print].
- [37] Attar EC, Johnson JL, Amrein PC, Lozanski G, Wadleigh M, Deangelo DJ, et al. Bortezomib Added to Daunorubicin and Cytarabine During Induction Therapy and to Intermediate-Dose Cytarabine for Consolidation in Patients With Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia Age 60 to 75 Years: CALGB (Alliance) Study 10502. *J Clin Oncol* 2012; (Nov 5) [Epub ahead of print].
- [38] Jiang XJ, Huang KK, Yang M, Qiao L, Wang Q, Ye JY, et al. Synergistic effect of panobinostat and bortezomib on chemoresistant acute myelogenous leukemia cells via AKT and NF- κ B pathways. *Cancer Lett* 2012;326(2):135-142.
- [39] Koltitz JE, George SL, Marcucci G, Vij R, Powell BL, Allen SL, et al. P-glycoprotein inhibition using valspodar (PSC-833) does not improve outcomes for patients younger than age 60 years with newly diagnosed acute myeloid leukemia: Cancer and Leukemia Group B study. *Blood* 2010;116(9):1413-1421.
- [40] Cripe LD, Uno H, Paietta EM, Litzow MR, Ketterling RP, Bennett JM, et al. Zosuquidar, a novel modulator of P-glycoprotein, does not improve the outcome of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia: a randomized, placebo-controlled trial of the ECOG. *Blood* 2010;116(20):4077-4085.
- [41] Schroeder T, Czibere A, Platzbecker U, Bug G, Uharek L, Luft T, et al. Azacitidine and donor lymphocyte infusions as first salvage therapy for relapse of AML or MDS after allogeneic stem cell transplantation. *Leukemia* 2013 Jan 14. <http://dx.doi.org/10.1038/leu.2013.7> [Epub ahead of print].
- [42] Borate U, Absher D, Erba HP, Pasche B. Potential of whole-genome sequencing for determining risk and personalizing therapy: focus on AML. *Expert Rev Anticancer Ther* 2012;12(10):1289-1297.
- [43] Reikvam H, Kittang AO, Melve G, Mosevoll KA, Bentsen PT, Ersv er E, et al. Targeted Anti-Leukemic Therapy as Disease-Stabilizing Treatment for Leukemia Relapse after Allogeneic Stem Cell Transplantation: Will It Be Possible To Combine These Strategies with Replantation or Donor Lymphocyte Infusions? *Curr Cancer Drug Targets* 2012 Aug 2 [Epub ahead of print].