

Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną z obecnością chromosomu Filadelfia

Treatment of patients with Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia

Sebastian Giebel¹, Beata Piątkowska-Jakubas², Maria Adamczyk-Cioch³, Anna Czyż⁴, Janusz Hałka⁵, Małgorzata Krawczyk-Kuliś⁶, Ewa Lech-Marańda⁷, Jarosław Piszcz⁸, Beata Stella-Hołowiecka⁶, Anna Polakiewicz⁹, Jerzy Hołowiecki¹

¹Oddział Transplantacji Szpiku, Centrum Onkologii, Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

²Klinika Hematologii, *Collegium Medicum*, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

³Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku, Uniwersytet Medyczny, Lublin

⁴Klinika Hematologii i Chorób Rozrostowych Układu Krwiotwórczego, Uniwersytet Medyczny, Poznań

⁵Klinika Hematologii, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa

⁶Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

⁷Klinika Hematologii, Uniwersytet Medyczny, Łódź

⁸Klinika Hematologii, Uniwersytet Medyczny, Białystok

⁹Klinika Onkologii Klinicznej i Doświadczalnej, Centrum Onkologii, Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach

Streszczenie

Translokacja (9;22)(q34;q11.2), zwana chromosomem Filadelfia (Ph), jest najczęstszym zaburzeniem cytogenetycznym stwierdzanym u dorosłych chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL). Przed wprowadzeniem inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI) podtyp ALL Ph+ był obciążony szczególnie złym rokowaniem. Wprowadzenie imatynibu (IM), stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią indukującą i konsolidującą, pozwoliło na zwiększenie odsetka całkowitych remisji do ponad 90% i zwiększenie szansy na allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych. Pierwsze doniesienia dotyczące wyników odległych wskazują na poprawę prawdopodobieństwa przeżycia, które w perspektywie 5-letniej wynosi obecnie około 50%. Konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań klinicznych zmierzających do ustalenia optymalnego sposobu stosowania IM oraz określenia ewentualnej roli TKI II generacji w leczeniu I linii.

Słowa kluczowe: ostra białaczka limfoblastyczna, chromosom Filadelfia, imatynib, inhibitory kinazy tyrozynowej, leczenie, transplantacja

Hematologia 2011; 2, 1: 33–41

Adres do korespondencji: Sebastian Giebel, Oddział Transplantacji Szpiku, Centrum Onkologii, Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Gliwicach, ul. Wybrzeże Armii Krajowej 15, 44–101 Gliwice, tel./faks: 32 278 85 23, e-mail: sgiebel@io.gliwice.pl

Abstract

Translocation (9;22)(q34;q11.2), called Philadelphia chromosome (Ph), is the most frequent cytogenetic aberration among adults with acute lymphoblastic leukemia (ALL). Before the era of tyrosine kinase inhibitors (TKI), ALL Ph+ was associated with particularly poor prognosis. Introduction of imatinib (IM) in combination with induction-consolidation chemotherapy increased complete remission rate to over 90% and allowed application of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation to greater proportion of patients. First reports on long term results indicate that 5-year probability of the overall survival is now approximately 50%. Further improvement requires prospective clinical trials aimed to optimize the protocols of IM administration and evaluate potential role of 2nd generation TKI in the up-front therapy of adults with ALL Ph+.

Key words: acute lymphoblastic leukemia, Philadelphia chromosome, imatinib, tyrosine kinase inhibitors, therapy, transplantation

Hematologia 2011; 2, 1: 33–41

Wprowadzenie

U około 20% dorosłych chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ALL, *acute lymphoblastic leukemia*) stwierdza się obecność translokacji (9;22)(q34;q11.2), zwanej chromosomem Filadelfia (Ph, *Philadelphia*), której odpowiada fuzja genu *BCR-ABL1* [1]. Częstość ta zwiększa się po 60. roku życia, osiągając 35–54% [2–4]. Występowanie t(9;22) jest ograniczone prawie wyłącznie do ALL z komórek prekursorowych B (pre-B ALL). Najczęściej stwierdza się ją w podtypie immunologicznym *common*, charakteryzującym się ekspresją antygenu CD10. Wykrycie powyższej aberracji jest możliwe metodami klasycznej cytogenetyki, fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* bądź reakcji łańcuchowej polimerazy.

Ostrą białaczkę limfoblastyczną Ph+ uważano za szczególnie źle rokujący podtyp białaczki i w większości protokołów klasyfikowano chorych z ALL Ph+ jako grupę „bardzo dużego ryzyka”. Wyniki leczenia z zastosowaniem konwencjonalnej chemioterapii były złe, z prawdopodobieństwem 5-letniego przeżycia rzędu 10–20%, przy czym wyleczenia obserwowano prawie wyłącznie u chorych poddanych allogenicznemu przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) w pierwszej całkowitej remisji (CR, *complete remission*). Zastosowanie procedury transplantacyjnej miało jednak ograniczony charakter ze względu na znaczny odsetek pierwotnych oporności oraz dużą wczesną nawrotowość. W analizie programu 4-2002 Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG, *Polish Adult Leukemia Group*) częstość CR wynosiła 70% w przypadku ALL Ph+ *versus* 88% w ALL Ph– [5]. W retrospektywnej analizie PALG,

którą objęto chorych leczonych w latach 1997–2004, odsetek CR wyniósł 70% [6]. W opublikowanych danych dotyczących największej grupy, obejmującej 267 chorych leczonych w ramach badania MRC (*Medical Research Council*) UKALL XII/ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) E2993, w latach 1993–2004, częstość CR wyniosła 82%, a prawdopodobieństwo przeżycia (OS, *overall survival*) — 44% w przypadku pacjentów poddanych transplantacji od dawcy rodzinnego, 35% dla chorych, u których zastosowano przeszczepienie od dawcy niespokrewnionego i 19% w przypadku stosowania chemioterapii w dawkach konwencjonalnych [7]. Jednak procedury transplantacyjne wykonano tylko u 28% pacjentów.

Rokowanie chorych na ALL Ph+ uległo zasadniczej poprawie wraz z wprowadzeniem inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI, *tyrosine kinase inhibitors*), specyficznie wiążących się z produktem genu fuzyjnego *BCR-ABL1* [8]. W poniższej pracy omówiono wyniki badań prospektywnych dotyczących zastosowania TKI w ALL Ph+, a także aktualne rekomendacje dotyczące leczenia tej grupy chorych. Przegląd ograniczono do pacjentów „młodszych”, u których możliwe jest zastosowanie allo-HSCT z uwarunkowaniem mieloablacyjnym. Zasady leczenia chorych w starszym wieku były przedmiotem odrębnego opracowania [9].

Leczenie I linii z zastosowaniem IM

Pierwsze doniesienia potwierdzające skuteczność IM u chorych na ALL Ph+ odnosiły się do pacjentów z oporną lub nawrotową postacią choroby. W dwóch niezależnych badaniach, obejmujących dodatkowo chorych na przewlekłą białaczkę

szpikową (CML, *chronic myeloid leukemia*) w okresie przełomu limfoblastycznego, IM stosowany w monoterapii pozwalał na uzyskanie CR u 20% i 19% pacjentów. Odpowiedzi nie były jednak długotrwałe, a mediana czasu do nawrotu w obu przypadkach wyniosła mniej niż 3 miesiące [10, 11]. Uwzględniając fakt, że byli to chorzy obciążeni wyjątkowo złym rokowaniem, powyższe dane uznano za wystarczające, aby włączyć IM do protokołów leczenia I linii, z założeniem stosowania go w skojarzeniu z chemioterapią. Taka strategia miała służyć zwiększeniu szansy wykonania allo-HSCT, uważanego za leczenie docelowe. Wykaz opublikowanych do tej pory badań prospektywnych przedstawiono w tabeli 1.

Pierwszy raport dotyczący stosowania IM został przedstawiony w 2004 roku przez grupę japońską [12]. Imatynib stosowano w dawce 600 mg na dobę od 8. dnia leczenia indukującego, równoległe do chemioterapii, u 24 chorych z nowym rozpoznaniem ALL Ph+. Odsetek CR wyniósł 96%. W pierwszej części konsolidacji podawano duże dawki metotreksatu (Mtx, *methotrexate*) i cytarabi-

ny (Ara-C, *cytosine arabinoside*) bez IM, który ponownie włączano w drugiej części konsolidacji — jako monoterapię. Podtrzymywanie polegało na stosowaniu IM w skojarzeniu z winkrystyną (VCR, *vincristine*) i prednizonem (PDN). Powyższa strategia pozwoliła na wykonanie allo-HSCT u 63% chorych, a prawdopodobieństwo OS po roku wyniosło 89%.

Równie zachęcające wyniki były przedmiotem innych raportów. W badaniu Thomas i wsp. [13] IM włączano na różnym etapie intensywnej chemioterapii *hyper*-CVAD (frakcjonowane duże dawki cyklofosfamidu, VCR, adriamycyna, deksametazon/naprzemiennie duże dawki Ara-C, duże dawki Mtx), stosując go w dawce 400 mg w dniach 1.–14. każdego kursu. Tolerancję takiego leczenia oceniono jako porównywalną z obserwowaną w przypadku stosowania tego samego protokołu chemioterapii bez IM. Całkowitą remisję uzyskano u wszystkich chorych, prawdopodobieństwo OS po 2 latach wyniosło 63% i było znamienne większe w porównaniu z grupą historyczną leczoną *hyper*-CVAD (32%), a allo-HSCT wykonano u 50% chorych.

Tabela 1. Wyniki badań klinicznych z zastosowaniem imatynibu (IM) w leczeniu I linii u chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną Ph+

Table 1. Results of clinical trials with the use of imatinib (IM) in the first line treatment of patients with acute lymphoblastic leukemia Ph+

	n	Wiek (lata)	Protokół stosowania IM	Dawka IM [mg]	CR (%)	allo-HSCT w CR1 (%)	OS (%)
Młodszy chorzy							
Towatari i wsp., 2004 [12]	24	42 (15–59)	Od indukcji	600	96	63	89 (rok)
Thomas i wsp., 2004 [13]	20	42 (17–75)	Różnie	400	100	50	63 (2 lata)
Wassmann i wsp., 2006 [14]	47	46 (21–65)	Od konsolidacji, naprzemiennie z Cht	400/600	–	77	36 (2 lata)
	45	41 (19–63)	v. od indukcji II, równoległe do Cht	600	–	77	43 (2 lata)
de Labarthe i wsp., 2007 [15]	45	45 (16–59)	Od konsolidacji (wcześniej w przypadku oporności)	600/800	96	49	65 (18 mies.)
Ribera i wsp., 2010 [16]	30	44 (8–62)	Od indukcji	400	90	53	30 (4 lata)
Starsi chorzy							
Delannoy i wsp., 2006 [17]	30	> 55 lat	Od konsolidacji: IM + MPD	600	70 (100*)	–	66 (rok)
Vignetti i wsp., 2007 [18]	30	69 (61–83)	Indukcja: IM + PDN, konsolidacja: IM	800	100	–	50 (2 lata)
Ottmann i wsp., 2007 [19]	28	66 (54–79)	Od indukcji	600	96 (100*)	–	57 (18 mies.)
	27	68 (58–78)	v. od konsolidacji	600	50 (85*)	–	41 (18 mies.)

*dotyczy odsetka remisji łącznie po indukcji i konsolidacji; CR (*complete remission*) — całkowita remisja; CR1 — pierwsza CR; allo-HSCT (*allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) — allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; OS (*overall survival*) — całkowite przeżycie; PDN — prednizon; Cht — polichemioterapia; MPD — metylprednizon

Podobne wyniki przedstawiła grupa francuska. W badaniu GRAAPH-2003, IM w dawce 600 mg na dobę włączano na etapie konsolidacji lub wcześniej, od 3. tygodnia indukcji w przypadku niesatysfakcjonującej odpowiedzi cytologicznej w dniu +14. [15]. Imatynib stosowano w dawce 600 mg na dobę równoległe do VCR, deksametazonu, Mtx i dużych dawek Ara-C. Tolerancję leczenia oceniono jako dobrą, a konieczność 2-dniowego przerwania terapii IM stwierdzono tylko u jednego chorego. Odsetek CR wyniósł 96%, a prawdopodobieństwo OS po 18 miesiącach — 65% (v. 39% w grupie historycznej). U wszystkich chorych, u których zidentyfikowano dawkę, tj. 49% całej populacji, wykonano allo-HSCT.

Z jednej strony, powyższe raporty wskazywały na możliwość uzyskania CR u prawie wszystkich pacjentów oraz przeprowadzenia allo-HSCT u co najmniej połowy z nich, co w obu przypadkach oznaczało istotny postęp w porównaniu z okresem przed wprowadzeniem IM. Z drugiej strony, okresy obserwacji były krótkie i mimo zwiększenia prawdopodobieństwa OS pozostawało kwestią otwartą, czy skojarzone stosowanie IM i chemioterapii w leczeniu I linii może się przekładać na większą szansę wyleczenia.

Doniesienia dotyczące długotrwałych obserwacji zostały przedstawione dopiero w ostatnim roku. W prezentowanej podczas konferencji ASH (*American Society of Hematology*) w 2009 roku analizie odległych wyników protokołu GRAAPH-2003 prawdopodobieństwo OS po 4 latach oszacowano na 52%, natomiast w grupie historycznej wyniosło ono 20% ($p = 0,0001$) [20]. W raporcie włoskiej grupy NILG (*Northern Italian Leukemia Group*), dotyczącej stosowania IM w dawce 600 mg u 59 chorych w sposób przerywany w ciągu pierwszych 7 dni kolejnych kursów chemioterapii, odsetek CR wyniósł 92%, a prawdopodobieństwo OS po 5 latach — 38% w porównaniu z 20% w grupie historycznej ($p = 0,009$) [21]. Nieco gorsze wyniki przedstawiła hiszpańska grupa PETHEMA (*Programa para el Tratamiento de Hemopatías Malignas*) [16]. W protokole CSTIBESO2, IM stosowano w dawce 400 mg od etapu indukcji w sposób ciągle równoległe do intensywnej polichemioterapii. Przy akceptowalnej toksyczności, CR uzyskano u 90% spośród 30 chorych włączonych do badania, allo-HSCT wykonano u 53% pacjentów, a OS po 4 latach wyniosło 30%. We wszystkich cytowanych doniesieniach krzywa przeżycia osiągnęła *plateau* po około 40 miesiącach od rozpoczęcia leczenia. Przedstawione wyniki wskazują, że stosowanie IM w skojarzeniu z polichemioterapią może się przekładać na długoletnie przeżycie.

O ile celowość włączenia IM do I linii leczenia chorych na ALL Ph+ nie ulega obecnie wątpliwości, o tyle optymalny sposób jego stosowania nie został do tej pory określony. Dotyczy to dawek IM, etapu, na którym ma on być włączony, formy podawania (ciągle lub przerywana) i wyboru chemioterapii, z którą IM miałby być skojarzony. Jedyne, jak dotąd, randomizowane badanie dotyczące chorych w wieku do 65 lat przeprowadziła grupa niemiecka [14]. W jednej grupie IM stosowano od etapu konsolidacji naprzemiennie z chemioterapią, przy czym dotyczyło to wyłącznie chorych, którzy uprzednio uzyskali CR, w drugiej grupie IM podawano od 2. fazy indukcji, równoległe do chemioterapii. Nie wykazano znamienych różnic zarówno w odniesieniu do odsetka chorych poddanych allo-HSCT, jak i prawdopodobieństwa OS.

Celowość kojarzenia IM z intensywną polichemioterapią jest jednak obecnie kwestionowana. Przesłanką do zmiany strategii są wyniki badania grupy GIMEMA (*Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Dell'Adulto*) dotyczące starszych chorych, niekwalifikujących się do allo-HSCT. W protokole tym w ramach indukcji stosowano IM (800 mg/d.) w skojarzeniu z PDN, a w konsolidacji — IM w monoterapii. Kontynuacją była monoterapia IM (800 mg/d.) do progresji choroby lub wystąpienia istotnych klinicznie działań niepożądanych. W grupie 30 pacjentów z medianą wieku równą 69 lat (zakres 61–83 lat) wszyscy uzyskali CR, a prawdopodobieństwo OS i przeżycia wolnego od białaczki (LFS, *leukemia-free survival*) po roku wyniosło odpowiednio 74% i 48%. Wyniki te wskazują, że priorytetem w leczeniu ALL Ph+ powinno być stosowanie IM jako czynnika decydującego o szansie uzyskania CR i utrzymania jej w pierwszych miesiącach od rozpoznania. O ile u chorego istnieje możliwość wykonania allo-HSCT, intensywność chemioterapii może być znacznie ograniczona.

Rola przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych

We wszystkich przeprowadzonych dotychczas badaniach celem było umożliwienie zastosowania allo-HSCT jako leczenia docelowego. W przypadku 2 badań przeprowadzono analizę wsteczną długoletnich wyników w zależności od rodzaju faktycznie zastosowanej terapii u pacjentów, którzy uzyskali CR. W badaniu GRAAPH-2003 u 22 chorych poddanych allo-HSCT prawdopodobieństwo OS po 4 latach wyniosło 57% *versus* 25% w grupie 11 pacjentów leczonych bez transplantacji [20]. Trzecią grupę stanowiło 10 pacjentów, których poddano auto-

logicznemu przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*). Do tej procedury kwalifikowano wyłącznie chorych, którzy uzyskali remisję molekularną, niemających dawcy. Odsetek OS po 4 latach wyniósł w tej grupie 80%. W badaniu grupy NILG 5-letni odsetek OS wśród chorych poddanych allo-HSCT wyniósł 38%, a w grupie 9 pacjentów leczonych auto-HSCT — 67% [21]. Zachęcające wyniki auto-HSCT u pacjentów z ALL Ph+ wykazano też w retrospektywnej analizie EWALL (*European Working group for Adult Lymphoblastic Leukemia*) [22]. Prawdopodobieństwo LFS po 3 latach wśród 15 chorych z poziomem minimalnej choroby resztkowej (MRD, *minimal residual disease*) poniżej 10^{-4} wyniosło 73%. Z kolei wybiórcza analiza wyników allo-HSCT u pacjentów uprzednio leczonych IM była przedmiotem badania Lee i wsp. [23]. W grupie 25 pacjentów prawdopodobieństwo OS i LFS po 3 latach było równe 78%, a ryzyko nawrotu — jedynie 4%, natomiast w grupie historycznej odsetki te wynosiły odpowiednio 39% i 46%.

W innych raportach ryzyko nawrotu było jednak wyższe, skłaniając do prób leczenia podtrzymującego IM po allo-HSCT. Wyniki badania CSTI-BESO2, w którym oceniano taką strategię, wskazują jednak na trudności związane z toksycznością hematologiczną oraz niemożnością podawania leku w związku z chorobą przeszczep przeciw gospodarzowi [16]. Grupa niemiecka podjęła się randomizowanego badania, w którym w jednej grupie wszyscy chorzy otrzymują IM jako podtrzymywanie po allo-HSCT, a w drugiej — tylko ci, u których wykrywa się obecność MRD (postępowanie wyprzedzające). Analiza pośrednia nie wykazała istotnych różnic między wynikami w obu grupach, wskazując jednak, że u znacznego odsetka chorych stosowanie IM jest niemożliwe — głównie ze względu na cytopenię występującą w pierwszych miesiącach po allo-HSCT (Ottmann O., przekaz ustny). Autorzy sugerują więc przewagę strategii wyprzedzającej.

W erze stosowania IM główną przyczyną niepowodzeń po allo-HSCT u chorych na ALL Ph+ jest śmiertelność niezwiązana z nawrotem (NRM, *non-relapse mortality*), raportowana w zakresie 18–38% [16, 23]. Jak wynika z analiz retrospektywnych, fakt stosowania IM przed przeszczepieniem nie zwiększa ryzyka zagrażających życiu powikłań [24]. Przeciwnie, sugeruje się, że wprowadzenie IM z jednoczesnym zmniejszeniem dawek chemioterapii może się przyczynić do względnej poprawy stanu chorych w momencie allo-HSCT i lepszej tolerancji procedury transplantacyjnej [8]. Niewykluczone, że przy-

jęcie u młodszych chorych, mających dawcę, strategii analogicznej jak zaproponowana przez GIMEMA u chorych starszych (IM kojarzony wyłączenie z PDN) mogłoby się przyczynić do zmniejszenia NRM po allo-HSCT [18]. Wymaga to jednak oceny w prospektywnych badaniach klinicznych.

Optymalizacja procedury allo-HSCT u chorych na ALL Ph+ nie była do tej pory przedmiotem badań prospektywnych. Dawcą komórek krwiotwórczych może być rodzeństwo lub dawca niespokrewniony, dobrany w zakresie HLA. W retrospektywnym badaniu Kiehl i wsp. [25], u chorych na ALL leczonych w latach 1990–2002, wyniki transplantacji były porównywalne dla obu typów dawcy. W obu przypadkach prawdopodobieństwo NRM było jednak wysokie, przekraczając 40%. Chorzy z obecnością chromosomu Ph nie cechowali się gorszym rokowaniem niż chorzy z ALL Ph-. Wskazano też na mniejsze prawdopodobieństwo nawrotu po allo-HSCT z uwarunkowaniem opartym na napromienianiu całego ciała (TBI, *total body irradiation*) w porównaniu ze stosowaniem busulfanu. Przewagę TBI nad chemioterapią wykazano też w analizie rejestrowej EBMT (*European Group for Blood and Marrow Transplantation*) [26]. Laport i wsp. [27] opublikowali wyniki odległych obserwacji chorych z ALL Ph+, leczonych w pojedynczym ośrodku z zastosowaniem TBI w skojarzeniu z dużymi dawkami etopozydu. Prawdopodobieństwo OS po 10 latach w grupie 49 chorych poddanych allo-HSCT w pierwszej CR wyniosło 54%, a u 30 chorych w drugiej CR — 31%. Najdłuższy czas obserwacji sięgał 20 lat, co — z jednej strony — potwierdza skuteczność allo-HSCT, a z drugiej, dostarcza argumentów uzasadniających stosowanie uwarunkowania opartego na TBI. W retrospektywnym badaniu EBMT Ringdén i wsp. [28] wykazali większą częstość nawrotów po allo-HSCT u chorych na ALL w pierwszej CR, u których materiałem przeszczepowym były komórki macierzyste z krwi obwodowej w porównaniu ze szpikiem. Kwestia, czy powyższa obserwacja ma odniesienie specyficznie do pacjentów z ALL Ph+, pozostaje nierozstrzygnięta.

Monitorowanie MRD

Status MRD na różnych etapach leczenia jest obecnie uznawany za najistotniejszy czynnik warunkujący rokowanie chorych na ALL, wypierając znaczenie tak zwanych konwencjonalnych czynników ryzyka [29, 30]. W przypadku ALL Ph+ istnieje możliwość precyzyjnego monitorowania MRD z użyciem ilościowych technik molekularnych (RQ-PCR, *real-time quantitative polymerase chain reac-*

tion), wykrywających poziom transkryptu BCR-ABL1. Metodę tę wystandaryzowano i obecnie stosuje się ją w większości badań klinicznych [31]. Znaczenie prognostyczne odpowiedzi na poziomie molekularnym w przypadku chorych na ALL Ph+ jest jednak stosunkowo słabo udokumentowane. Lee i wsp. [32] badali wpływ poziomu transkryptu po 4 tygodniach leczenia IM na wyniki allo-HSCT. Autorzy wykazali, że w przypadku jego zmniejszenia o 3 logarytmy prawdopodobieństwo nawrotu po transplantacji jest znamienne niższe (12% v. 45%; $p = 0,01$), co przekłada się na prawdopodobieństwo LFS (82% v. 42%; $p = 0,009$). Odmienne wyniki raportowała grupa japońska [33]. W analizie 100 chorych leczonych IM w skojarzeniu z chemioterapią stwierdzenie remisji molekularnej po zakończeniu leczenia indukującego nie wpływało na dalsze losy chorych. Z kolei zwiększenie poziomu transkryptu BCR-ABL1 na dalszych etapach terapii okazało się zwiastunem nawrotu, przy czym dotyczyło to przede wszystkim chorych, u których nie zastosowano allo-HSCT (prawdopodobieństwo nawrotu 92%). Spośród 16 pacjentów z progresją molekularną leczonych z użyciem allo-HSCT wznowę hematologiczną stwierdzono jedynie w 6 przypadkach (37,5%). Ostateczne ustalenie znaczenia prognostycznego monitorowania MRD u chorych na ALL Ph+ wymaga weryfikacji w dalszych badaniach prospektywnych.

Rola TKI II generacji

Jakkolwiek leczenie z zastosowaniem IM jest skuteczną i bezpieczną metodą, pozwalającą na uzyskanie CR i zwiększenie szansy wykonania allo-HSCT, u większości chorych niemających dawcy, mimo leczenia podtrzymującego stosowanego w sposób ciągły, dochodzi do nawrotu hematologicznego [8]. Wystąpienie nawrotu jest związane z obecnością mutacji domeny kinazowej, warunkujących oporność na IM [34]. Ich pojawienie się może być wynikiem niestabilności genetycznej komórek białaczkowych. Jednak, jak wykazali Pfeifer i wsp. [35], mutacje te mogą być obecne już w momencie rozpoznania, przy czym dotyczy to znikomego odsetka klonów limfoblastów. Klony te, początkowo utajone, z czasem stają się dominujące i są źródłem nawrotu białaczki. W świetle tych faktów celowe wydaje się włączenie do terapii TKI II generacji, takich jak dazatynib lub nilotynib.

Skuteczność dazatynibu została udokumentowana w odniesieniu do ALL Ph+ z nietolerancją lub opornością na IM [36]. W populacji 36 chorych monoterapią dazatynibem w dawce 140 mg na dobę

pozwoili na uzyskanie dużej odpowiedzi hematologicznej u 42% pacjentów, a całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej — u 58%, przy dobrej tolerancji. W badaniu randomizowanym wykazano podobną skuteczność i toksyczność dazatynibu w dawce jednorazowej 140 mg na dobę oraz podzielonej (2×70 mg/d.) [37].

W odniesieniu do chorych z nowym rozpoznaniem ALL Ph+, w jedynym do tej pory badaniu, którego wyniki opublikowano, dazatynib w dawce 2×50 mg na dobę stosowano w skojarzeniu z protokołem *hyper*-CVAD, w dniach 1.–14. kolejnych kursów chemioterapii [38]. Wczesna analiza wyników wykazała odsetek CR rzędu 94%, z 2-letnim prawdopodobieństwem OS równym 64%. Leczenie było jednak obarczone istotną toksycznością niehematologiczną (infekcje, krwawienia, wysięki opłucnowe i osierdziowe). Skuteczność i bezpieczeństwo terapii opartej na stosowaniu dazatynibu w skojarzeniu z chemioterapią jest obecnie przedmiotem prospektywnego badania EWALL u starszych chorych na ALL Ph+, a więc w przypadku braku możliwości stosowania allo-HSCT z przygotowaniem mieloablastycznym. Wstępne wyniki wskazują na możliwość uzyskania CR u ponad 95% chorych z medianą wieku 71 lat (Rousselot P., przekaz ustny). Zaletą dazatynibu jest przenikanie bariery krew-mózg, co — jak wykazano w opisie pojedynczego przypadku u chorego z zajęciem opon mózgowo-rdzeniowych — może się przekładać na eliminację limfoblastów z płynu mózgowo-rdzeniowego [39]. Należy jednak podkreślić, że na obecnym etapie brakuje wystarczających dowodów klinicznych uzasadniających stosowanie tego leku w leczeniu I linii ALL Ph+.

Podobne do dazatynibu nadzieje wiąże się ze stosowaniem nilotynibu, przy czym dane kliniczne są w tym wypadku jeszcze bardziej skąpe. W pojedynczym badaniu opisywano odpowiedzi hematologiczne u chorych z opornością na IM leczonych nilotynibem w monoterapii, wskazując jednocześnie na korzystny profil toksyczności [40].

Podsumowanie

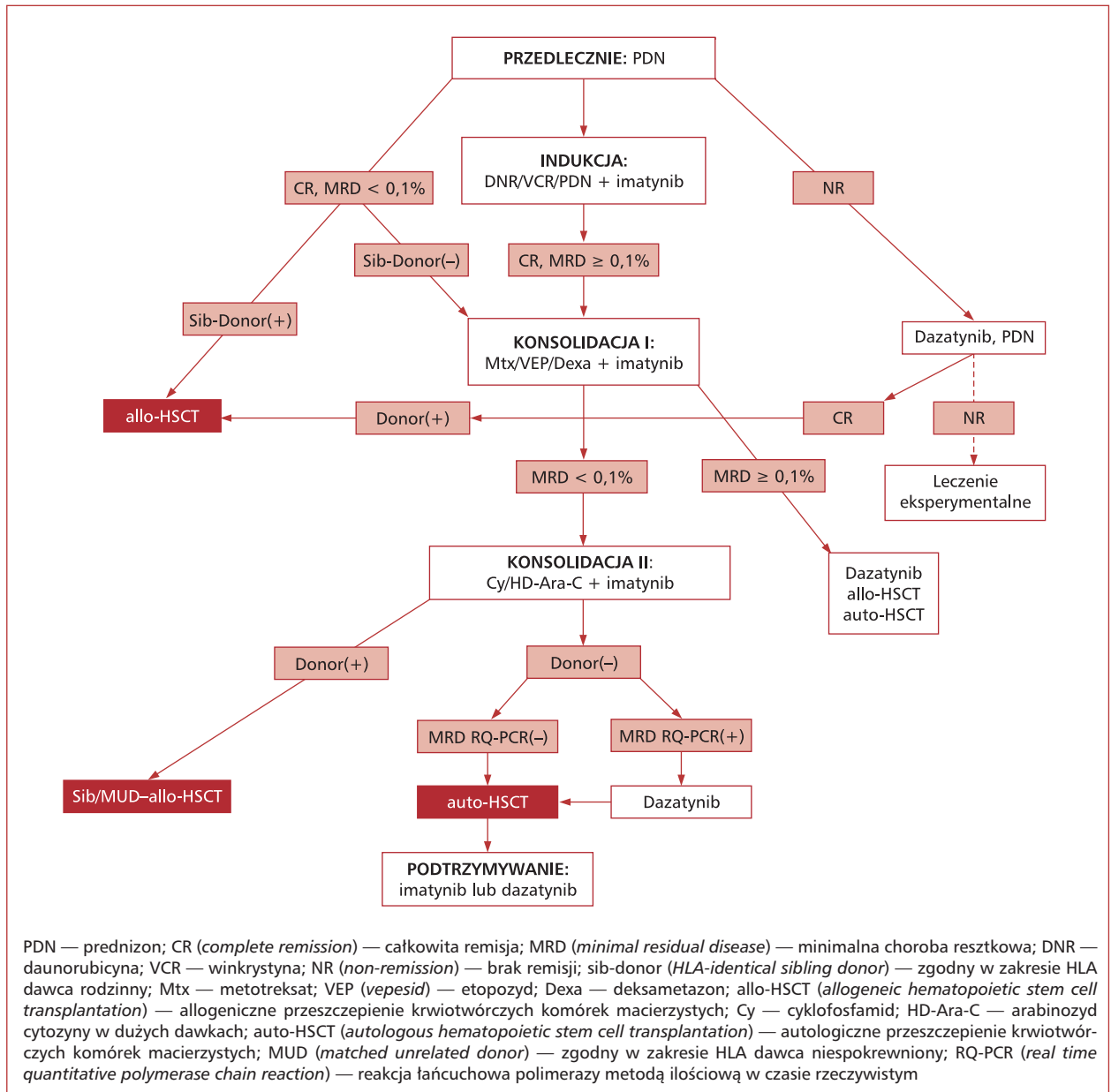
Stosowanie IM w leczeniu I linii chorych na ALL Ph+ jest obecnie standardem postępowania. Optymalny moment włączenia IM oraz jego dawkowanie nie zostały do tej pory ustalone. Imatynib stosuje się w skojarzeniu z polichemioterapią, przy czym jej intensywność może być istotnie ograniczona. Dotyczy to zwłaszcza chorych, u których zidentyfikowano dawcę i zaplanowano allo-HSCT. Przeprowadzenie allo-HSCT od dawcy rodzinnego lub niespokrewnionego z przygotowaniem mieloablastycznym

cyjnym jest uznawane za leczenie docelowe u chorych z ALL Ph+. W przygotowaniu mieloablacyjnym preferuje się zastosowanie TBI.

Monitorowanie MRD metodą RQ-PCR może być pomocne przy szacowaniu ryzyka nawrotu i ewentualnej modyfikacji postępowania, przy czym do tej pory nie opracowano szczegółowych wytycznych. W przypadku oporności lub nietolerancji IM

celowe jest włączenie TKI II generacji. Skuteczność takiego postępowania udowodniono przede wszystkim w odniesieniu do dazatynibu.

Opracowanie szczegółowych rekomendacji dotyczących leczenia chorych na ALL Ph+ w starszej grupie wiekowej wymaga przeprowadzenia dalszych prospektywnych badań klinicznych. Propozycję badania PALG przedstawiono na rycinie 1.



PDN — prednizon; CR (*complete remission*) — całkowita remisja; MRD (*minimal residual disease*) — minimalna choroba resztkowa; DNR — daunorubicyna; VCR — winkrystyna; NR (*non-remission*) — brak remisji; sib-donor (*HLA-identical sibling donor*) — zgodny w zakresie HLA dawca rodzinny; Mtx — metotreksat; VEP (*vepesid*) — etopozyd; Dexa — deksametazon; allo-HSCT (*allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) — allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; Cy — cyklofosfamid; HD-Ara-C — arabinozyd cytozyny w dużych dawkach; auto-HSCT (*autologous hematopoietic stem cell transplantation*) — autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; MUD (*matched unrelated donor*) — zgodny w zakresie HLA dawca niespokrewniony; RQ-PCR (*real time quantitative polymerase chain reaction*) — reakcja łańcuchowa polimerazy metodą ilościową w czasie rzeczywistym

Rycina 1. Proponowany schemat prospektywnego badania klinicznego ALL6-Ph+ Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG)

Figure 1. Proposed algorithm of the ALL6-Ph+ clinical trial of the Polish Adult Leukemia Group (PALG)

Piśmiennictwo

1. Moorman A., Harrison C., Buck G. i wsp. Karyotype is an independent prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of cytogenetics data from patients treated on the Medical Research Council (MRC) UKALLXII/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2993 Trial. *Blood* 2007; 109: 3189–3197.
2. Thomas X., Olteanu N., Charrin C. i wsp. Acute lymphoblastic leukemia in the elderly: the Edouard Herriot Hospital experience. *Am. J. Hematol.* 2001; 67: 73–83.
3. Gökbüget N., Hoelzer D., Arnold R. i wsp. Subtypes and treatment outcome in adult acute lymphoblastic leukemia less than or greater than 55 years. *Hematol. J.* 2001; 1: (supl. 1) 186.
4. Annino L., Vegna M., Camera A. i wsp. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): long-term follow-up of the GIMEMA ALL 0288 randomized study. *Blood* 2002; 99: 863–871.
5. Hołowicki J., Krawczyk-Kuliś M., Giebel S. i wsp. Status of minimal residual disease after induction predicts outcome in both standard and high-risk Ph-negative adult acute lymphoblastic leukaemia. The Polish Adult Leukemia Group ALL 4-2002 MRD Study. *Br. J. Haematol.* 2002; 142: 227–237.
6. Wrzesień-Kuś A., Robak T., Pluta A. i wsp. Outcome of treatment in adults with Philadelphia chromosome-positive and/or BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia-retrospective analysis of Polish Adult Leukemia Group (PALG). *Ann. Hematol.* 2006; 85: 366–373.
7. Fielding A., Rowe J., Richards S. i wsp. Prospective outcome data on 267 unselected adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia confirms superiority of allogeneic transplantation over chemotherapy in the pre-imatinib era: results from the International ALL Trial MRC UKALLXII/ECOG2993. *Blood* 2009; 113: 4489–4496.
8. Fielding A. Current treatment of Philadelphia chromosome-positive lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2010; 95: 8–12.
9. Giebel S. Leczenie chorych w starszym wieku z ostrą białaczką limfoblastyczną. *Hematologia* 2010; 1: 41–48.
10. Druker B., Sawyers C., Kantarjian H. i wsp. Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 1038–1042.
11. Ottmann O., Druker B., Sawyers C. i wsp. A phase 2 study of imatinib in patients with relapsed or refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoid leukemias. *Blood* 2002; 100: 1965–1971.
12. Towatari M., Yanada M., Usui N. i wsp. Combination of intensive chemotherapy and imatinib can rapidly induce high-quality complete remission for a majority of patients with newly diagnosed BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2004; 104: 3507–3512.
13. Thomas D., Faderl S., Cortes J. i wsp. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia with hyper-CVAD and imatinib mesylate. *Blood* 2004; 103: 4396–4407.
14. Wassmann B., Pfeifer H., Goekbuget N. i wsp. Alternating versus concurrent schedules of imatinib and chemotherapy as front-line therapy for Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL). *Blood* 2006; 108: 1469–1477.
15. de Labarthe A., Rousselot P., Huguet-Rigal F. i wsp. Imatinib combined with induction or consolidation chemotherapy in patients with *de novo* Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: results of the GRAAPH-2003 study. *Blood* 2007; 109: 1408–1413.
16. Ribera J., Oriol A., Gonzalez M. i wsp. Concurrent intensive chemotherapy and imatinib before and after stem cell transplantation in newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Final results of the CSTIBES02 trial. *Haematologica* 2010; 95: 87–95.
17. Delannoy A., Delabesse E., Lhéritier V. i wsp. Imatinib and methylprednisolone alternated with chemotherapy improve the outcome of elderly patients with Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia: results of the GRAALL AFR09 study. *Leukemia* 2006; 20: 1526–1532.
18. Vignetti M., Fazi P., Cimino G., i wsp. Imatinib plus steroids induces complete remissions and prolonged survival in elderly Philadelphia chromosome-positive patients with acute lymphoblastic leukemia without additional chemotherapy: results of the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto (GIMEMA) LAL0201-B protocol. *Blood* 2007; 109: 3676–3678.
19. Ottmann O., Wassmann B., Pfeifer H. i wsp. Imatinib compared with chemotherapy as front-line treatment of elderly patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL). *Cancer* 2007; 109: 2068–2076.
20. Tanguy-Schmidt A., de Labarthe A., Rousselot P. i wsp. Long-term results of the imatinib GRAAPH-2003 study in newly-diagnosed patients with *de novo* Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2009; 114: abstrakt 3080.
21. Bassan R., Rossi G., Pogliani E. i wsp. Short chemotherapy-phased imatinib (IM) pulses improve long-term outcome of adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL). *Blood* 2009; 114: abstrakt 2029.
22. Giebel S., Stella-Holowiecka B., Krawczyk-Kulis M. i wsp. Status of minimal residual disease determines outcome of autologous hematopoietic SCT in adult ALL. *Bone Marrow Transplant.* 2010; 45: 1095–1101.
23. Lee S., Kim Y.J., Min C.K. i wsp. The effect of first-line imatinib interim therapy on the outcome of allogeneic stem cell transplantation in adults with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2005; 105: 3449–3457.
24. Zaucha J.M., Preisner W., Giebel S. i wsp. Imatinib therapy prior to myeloablative allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2005; 36: 417–424.
25. Kiehl M.G., Kraut L., Schwerdtfeger R. i wsp. Outcome of Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation in Adult Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia: No Difference in Related Compared With Unrelated Transplant in First Complete Remission. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 2816–2825.
26. Giebel S., Labopin M., Hołowicki J. i wsp. Outcome of HLA-matched related allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with acute leukemia in first complete remission treated in Eastern European centers. Better results in recent years. *Ann. Hematol.* 2009; 88: 1005–1013.
27. Laport G., Alvarnas J., Palmer J. i wsp. Long-term remission of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia after allogeneic hematopoietic cell transplantation from matched sibling donors: a 20-year experience with the fractionated total body irradiation-etoposide regimen. *Blood* 2008; 112: 903–909.

28. Ringdén O., Labopin M., Bacigalupo A. i wsp. Transplantation of peripheral blood stem cells as compared with bone marrow from HLA-identical siblings in adult patients with acute myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 4655–4664.
29. Hołowiecki J., Krawczyk-Kuliś M., Giebel S. i wsp. Status of minimal residual disease after induction predicts outcome in both standard and high-risk Ph-negative adult acute lymphoblastic leukaemia. The Polish Adult Leukemia Group ALL 4-2002 MRD Study. *Br. J. Haematol.* 2008; 142: 227–237.
30. Bassan R., Spinelli O., Oldani E. i wsp. Improved risk classification for risk-specific therapy based on the molecular study of minimal residual disease (MRD) in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Blood* 2009; 113: 4153–4162.
31. Brüggemann M., Schrauder A., Raff T. i wsp. Standardized MRD quantification in European ALL trials: proceedings of the Second International Symposium on MRD assessment in Kiel, Germany, 18–20 September 2008. *Leukemia* 2010; 24: 521–535.
32. Lee S., Kim Y.J., Chung N.G. i wsp. The extent of minimal residual disease reduction after the first 4-week imatinib therapy determines outcome of allogeneic stem cell transplantation in adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2009; 115: 561–570.
33. Yanada M., Sugiura I., Takeuchi J. i wsp. Prospective monitoring of BCR-ABL1 transcript levels in patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia undergoing imatinib-combined chemotherapy. *Br. J. Haematol.* 2008; 143: 503–510.
34. Soverini S., Gnani A., Colarossi S. i wsp. Philadelphia-positive patients who already harbor imatinib-resistant Bcr-Abl kinase domain mutations have a higher likelihood of developing additional mutations associated with resistance to second- or third-line tyrosine kinase inhibitors. *Blood* 2009; 114: 2168–2171.
35. Pfeifer H., Wassmann B., Pavlova A. i wsp. Kinase domain mutations of BCR-ABL frequently precede imatinib-based therapy and give rise to relapse in patients with de novo Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL). *Blood* 2007; 110: 727–734.
36. Ottmann O., Dombret H., Martinelli G. i wsp. Dasatinib induces rapid hematologic and cytogenetic responses in adult patients with Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia with resistance or intolerance to imatinib: interim results of a phase 2 study. *Blood* 2007; 110: 2309–2315.
37. Lilly M., Ottmann O., Shah N. i wsp. Dasatinib 140 mg once daily versus 70 mg twice daily in patients with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia who failed imatinib: results from a phase 3 study. *Am. J. Hematol.* 2010; 85: 164–170.
38. Ravandi F., O'Brien S., Thomas D. i wsp. First report of phase II study of dasatinib with hyperCVAD for the frontline treatment of patients with Philadelphia chromosome positive (Ph+) acute lymphoblastic leukemia *Blood* 2010; 116: 2070–2077.
39. Porkka K., Koskenvesa P., Lundán T. i wsp. Dasatinib crosses the blood-brain barrier and is an efficient therapy for central nervous system Philadelphia chromosome-positive leukemia. *Blood* 2008; 112: 1005–1012.
40. Tojo A., Usuki K., Urabe A. i wsp. A phase I/II study of nilotinib in Japanese patients with imatinib-resistant or -intolerant Ph+ CML or relapsed/refractory Ph+ ALL. *Int. J. Hematol.* 2009; 89: 679–688.

