

Problem nieskuteczności postępowania terapeutycznego opartego na inhibitorach kinazy tyrozynowej oraz interferonie alfa w przewlekłej białaczce szpikowej bez mutacji w genie *BCR-ABL1* na przykładzie 27-letniej chorej

The problem of treatment failure of tyrosine kinase inhibitors and interferon alfa in chronic myelogenous leukemia without mutations in the *BCR-ABL1* gene — a 27-year-old woman case

Marek Kriegler¹, Anna Jaśkowiec², Olga Haus^{2, 3}, Sebastian Grosicki⁴

¹Oddział Hematologiczny, SPZOZ, Zespół Szpitali Miejskich, Chorzów

²Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku, Uniwersytet Medyczny, Wrocław

³Katedra i Zakład Genetyki Klinicznej, *Collegium Medicum*, Bydgoszcz, Uniwersytet Mikołaja Kopernika, Toruń

⁴Zakład Profilaktyki Chorób Nowotworowych, Wydział Zdrowia Publicznego, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

Streszczenie

Mimo przełomu związanego z wprowadzeniem do praktyki klinicznej u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (CML) inhibitorów kinaz tyrozynowych (TKI), nadal u części z nich nie udaje się uzyskać odpowiedzi cytogenetycznej. Wiąże się to najczęściej z występowaniem mutacji w domenie ABL1 genu BCR-ABL1, ale również nieoptymalnym dawkowaniem TKI spowodowanym nietolerancją leczenia skutkującą jego czasowym wstrzymaniem, zmniejszeniem dawki lub odstawieniem leku. Kolejnym istotnym czynnikiem powodującym brak odpowiedzi cytogenetycznej może być nieprzebranie zaleceń lekarskich przez pacjenta. W pracy opisano przypadek 27-letniej chorej na CML, u której bez powodzenia stosowano imatynib, dazatynib, nilotynib oraz interferon alfa. W czasie stosowania kolejnych TKI obserwowano nietolerancję leczenia pod postacią cytopeni, cech uszkodzenia wątroby oraz zmian skórnych, co skutkowało koniecznością zmniejszania intensywności leczenia, a w konsekwencji — brakiem odpowiedzi cytogenetycznej. U chorej nie stwierdzono mutacji w genie BCR-ABL1. Chora niezależnie od stosowanego leczenia uzyskiwała jedynie całkowitą remisję hematologiczną.

Słowa kluczowe: przewlekła białaczka szpikowa, inhibitory kinaz tyrozynowych, imatynib, dazatynib, nilotynib, interferon alfa, toksyczność, niepowodzenie leczenia

Hematologia 2014; 5, 4: 340–348

Abstract

Despite the breakthrough achieved by introducing tyrosine kinase inhibitors (TKI) for clinically treating patients with chronic myelogenous leukemia (CML), some nevertheless, do not exhibit any cytogenetic response. Such outcomes arise from mutations in the ABL1 domain of the BCR-ABL1 gene and also through non-optimal dosing of TKI, that result from their treatment

Adres do korespondencji: Sebastian Grosicki, Oddział Hematologiczny, SPZOZ, Zespół Szpitali Miejskich, ul. Karola Miarki 40, 41–500 Chorzów, tel.: 32 349 97 23, faks: 32 346 14 71, e-mail: sgrosicki@wp.pl

intolerance leading to a temporary suspension, dose reduction or discontinuation in their use. Another significant factor contributing to the lack of cytogenetic response can be patient non-compliance with the clinician's instructions. A case study is described of a 27-year-old female patient suffering from CML when imatinib, dasatinib, nilotinib and interferon alpha treatment had proved unsuccessful. Treatment intolerance during their successive use was manifested by cytopenia, liver damage features and skin lesions. It was thus necessary to reduce the treatment intensity, however as a consequence, there was no cytogenetic response. No mutation in the BCR-ABL1 was found. Regardless of the applied treatment, the patient only managed to achieve a full hematologic remission.

Key words: chronic myelogenous leukemia, tyrosine kinase inhibitors, imatinib, dasatinib, nilotinib, interferon alpha, toxicity, treatment failure

Hematologia 2014; 5, 4: 340–348

Wprowadzenie

Przewlekła białaczka szpikowa (CML, *chronic myelogenous leukemia*) to nowotwór mieloproliferacyjny stanowiący około 15% wszystkich nowo rozpoznawanych białaczek u osób dorosłych, z częstością zachorowań 1–2/100 000 osób w populacji ogólnej/rok. Charakteryzuje się klonalnym rozrostem komórki macierzystej szpiku kostnego związanym z pojawieniem się wzajemnej translokacji chromosomowej t(9;22)(q34;q11). Powstały w wyniku tego połączenia gen fuzyjny *BCR-ABL1* koduje konstytutywnie aktywny enzym — kinazę tyrozynową [1, 2].

Wprowadzenie do praktyki klinicznej na świecie w 2000 roku, a w Polsce w 2003 roku imatynibu, pierwszego inhibitora kinaz tyrozynowych (TKI, *tyrosine kinase inhibitors*), wywołało przełom w leczeniu CML, powodując wydłużenie życia chorych i poprawę jego jakości. Niestety, u około 30% z nich z powodu występowania oporności na leczenie [3, 4] lub jego nietolerancji [5] nie udaje się uzyskać oczekiwanych efektów i wymagają oni zmiany leczenia.

Standardem postępowania terapeutycznego u chorych na CML, opornych lub nietolerujących imatynibu, jest stosowanie TKI II generacji — dasatynibu, nilotynibu lub bozutynibu (ten ostatni niedostępny w Polsce) [6–13].

Po 2-letniej obserwacji 321 pacjentów w fazie przewlekłej (CP, *chronic phase*) CML opornych lub nietolerujących imatynibu, u których stosowano nilotynib w dawce 2 razy 400 mg/dobę, u 59% uzyskano większą odpowiedź cytogenetyczną (MCyR, *major cytogenetic response*), u 44% — całkowitą odpowiedź cytogenetyczną (CCyR, *complete cytogenetic response*). U 56% chorych z CCyR obserwowano większą odpowiedź molekularną (MMR, *major molecular response*). Odpowiedzi były trwałe.

Spośród pacjentów, którzy osiągnęli CCyR, 84% utrzymało odpowiedź przez 24 miesiące. Całkowite przeżycie (OS, *overall survival*) po 24 miesiącach wynosiło 87% [8].

Po trwającej 15 miesięcy obserwacji 387 pacjentów w CP-CML opornych na imatynib lub nietolerujących tego leku, u których stosowano dasatynib w dawce 2 razy 70 mg/dobę, u 91% obserwowano całkowite odpowiedzi hematologiczne (CHR, *complete hematologic response*) [9]. Większą odpowiedź cytogenetyczną osiągnęło 59% chorych (w grupie pacjentów opornych na imatynib odsetek ten wynosił 52%, a w grupie nietolerujących imatynibu — 80%). Całkowitą odpowiedź cytogenetyczną obserwowano u 49% chorych (w grupie pacjentów opornych na imatynib odsetek wynosił 40%, a w grupie nietolerujących imatynibu — 75%). Prawdopodobieństwo 15-miesięcznego przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*) i OS wynosiły odpowiednio 90% i 96% [9].

Skutecznym lekiem w II linii terapii chorych na CML jest również bozutynib. Po 2-letniej obserwacji 288 pacjentów w CP-CML opornych na imatynib oceniono skuteczność i bezpieczeństwo bozutynibu jako leczenia II linii [10]. W grupie pacjentów opornych na imatynib obserwowano 86% CHR i 42% CCyR, a w grupie chorych nietolerujących imatynibu odsetki te wynosiły odpowiednio 85% i 43%. Odpowiedzi były trwałe. Prawdopodobieństwo 2-letniego PFS i OS wynosiły odpowiednio 81% i 91% [10].

Żaden z TKI II generacji nie jest skuteczny u chorych na CML z obecnością mutacji *T315I* w genie *BCR-ABL1*. U chorych na CML z wykrytą mutacją *T315I* rekomenduje się inhibitor III generacji — ponatynib [14].

W pracy opisano przypadek młodej pacjentki w CP-CML, która nie uzyskała remisji cytogenetycznej po leczeniu TKI I i II generacji oraz

interferonem alfa (IFN α), mimo braku mutacji w genie *BCR-ABL1*.

Opis przypadku

Dwudziestosiedmioletnia pacjentka, niechożąca i nielecząca się przewlekle, w grudniu 2011 roku została przyjęta na Oddział Hematologiczny Zespołu Szpitali Miejskich w Chorzowie z podejrzeniem CML. W trakcie rutynowych badań laboratoryjnych przed przyjęciem stwierdzono leukocytozę (WBC, *white blood cells*) wynoszącą 292 G/l, niedokrwistość ze stężeniem hemoglobiny (Hb) 8,8 g/dl oraz zwiększoną liczbę płytek krwi (PLT, *platelets*) — 702 G/l. Morfologia krwi obwodowej badana około 1,5 roku wcześniej była prawidłowa. Przy przyjęciu chora nie zgłaszała dolegliwości.

W wywiadzie pacjentka negowała przewlekle przyjmowanie leków, kontakt z substancjami toksycznymi oraz używkami. Po przyjęciu na oddział hematologiczny stwierdzono następujące parametry morfologii: liczba WBC — 514,2 G/l, stężenie Hb — 6,9 g/dl, liczba krwinek czerwonych (RBC, *red blood cells*) — 2,34 T/l, wartość hematokrytu (Hct) — 20,4%, liczba PLT — 733 G/l. W rozmazie krwi obwodowej stwierdzono: 2% mieloblastów, 8% promielocytów, 14% mielocytów, 14% metamielocytów, 15% granulocytów pałeczkowatych, 29% granulocytów podzielonych, 2% granulocytów kwasochłonnych, 12% granulocytów zasadochłonnych, 2% limfocytów i 2% monocytów. W badaniu przedmiotowym obserwowano splenomegalię (dolny brzeg śledziony wystawał około 12 cm spod lewego łuku żebrowego) bez limfadenopatii. W badaniu ultrasonograficznym (USG) jamy brzusznej opisano wątrobę o prawidłowej wielkości i echogeniczności, bez zmian ogniskowych. Śledziona była powiększona do 192 mm, bez zmian ogniskowych. Chorej przetoczono 3 jednostki koncentratu krwinek czerwonych (kkcz). Ze względu na stwierdzoną splenomegalię oraz hiperleukocytozę włączono leczenie cytoredukcyjne hydroksymocznikiem (HU, *hydroxyurea*) w dawce 2 g/dobę (tab. 1). Wykonana diagnostyka biomolekularna (metodą reakcji łańcuchowej polimerazy w czasie rzeczywistym [RT-PCR, *real-time polymerase chain reaction*]) oraz cytogenetyczna potwierdziły obecność transkryptu *BCR-ABL1* oraz obecność chromosomu Philadelphia (Ph, *Philadelphia*) we wszystkich analizowanych 30 metafazach — 46,XX,t(9;22)(q34;11) (ryc. 1). W kariotypie nie stwierdzono dodatkowych aberracji chromosomalnych. Na podstawie obrazu klinicznego i badań dodatkowych

rozpoznano CP-CML, oceniając stopień ryzyka jako pośredni według skali Sokala (1,05) i według skali Hasforda (907,3) oraz wysoki według skali EUTOS (*The European Treatment Outcome Study*) (132).

Po 9-tygodniowym wstępnym leczeniu cytoredukcyjnym za pomocą HU i normalizacji wartości leukocytozy rozpoczęto leczenie dazatynibem w dawce 100 mg/dobę w ramach badania klinicznego (tab. 1). W okresie 3 miesięcy terapii 2-krotnie wstrzymano leczenie — za pierwszym razem na 9 dni z powodu stwierdzonej neutropenii (3. stopnia wg NCI-CTC [*National Cancer Institute — Common Toxicity Criteria*]), za drugim razem natomiast na 29 dni z powodu ponownej neutropenii (3. stopnia wg NCI-CTC) i małopłytkowości (4. stopnia wg NCI-CTC). Pacjentka wymagała suplementacji preparatów krwiopochodnych — 2 jednostek kkc i 5-krotnie koncentratu krwinek płytkowych (kkp). Po ustabilizowaniu parametrów morfologii krwi obwodowej leczenie kontynuowano w zmniejszonej dawce 80 mg/dobę, uzyskując CHR. W kontrolnym badaniu cytogenetycznym po 6 miesiącach leczenia, w lipcu 2012 roku, stwierdzono utrzymywanie się chromosomu Ph w 100% analizowanych metafaz (ryc. 2). Nie stwierdzono obecności mutacji kinazy *BCR-ABL1*.

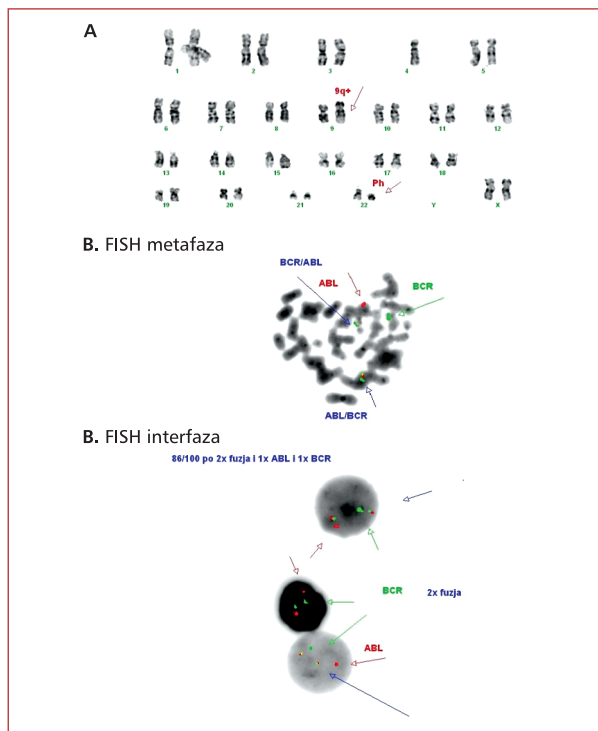
W związku z brakiem odpowiedzi cytogenetycznej, po 6 miesiącach terapii dazatynibem zdecydowano o zmianie leczenia na nilotynib oraz skierowaniu pacjentki na konsultację w celu kwalifikacji do allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) (tab. 1). Pacjentka otrzymywała nilotynib w dawce 2 × 400 mg/dobę. Po miesiącu terapii wstrzymano leczenie na 36 dni z powodu objawów toksyczności hematologicznej — neutropenii (3. stopnia wg NCI-CTC), małopłytkowości (3. stopnia wg NCI-CTC) oraz zmian skórnych — rumienia (2. stopnia wg NCI-CTC), wysypki grudkowo-plamistej (2. stopnia wg NCI-CTC), a także wzrostu aktywności aminotransferaz, kilkukrotnie przekraczających normę — aminotransferazy asparaginianowej (AspAT, *aspartate aminotransferase*) (1. stopnia wg NCI-CTC), aminotransferazy alaninowej (AlAT, *alanine aminotransferase*) (2. stopnia wg NCI-CTC). Wykluczono inne potencjalne przyczyny uszkodzenia wątroby, takie jak infekcja wirusem zapalenia wątroby typu C i B, cytomegalowirusem oraz wirusem Epstein-Barr czy ekspozycja na czynniki toksyczne. Po ustąpieniu objawów podjęto próbę leczenia dawką zmniejszoną do 400 mg/dobę; terapię zakończono po tygodniu z powodu ponownego pojawienia się wysypki grudkowo-plamistej (1. stopnia wg

Tabela 1. Przebieg leczenia inhibitorami kinaz tyrozynowych oraz interferonem alfa 27-letniej chorej na przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej (stopnie wg skali toksyczności *National Cancer Institute* — *Common Toxicity Criteria* [NCI-CTC])

Table 1. The treatment of a 27-year-old woman with chronic myelogenous leukemia in chronic phase using tyrosine kinase inhibitors and interferon alfa (degrees according to the scale of the toxicity of the National Cancer Institute — Common Toxicity Criteria [NCI-CTC])

| Lek | Okres leczenia | Dawki leku | Przerwy w leczeniu | Powikłania leczenia | Okres przyjmowania leku | Data i wynik badania cytogenetycznego |
|----------------------------|-----------------------|------------------------|--------------------|--|-------------------------|--|
| Hydroksymocznik | 02.12.2011–31.01.2012 | 2 g/d. | Brak | Brak | 60 dni | Bez oceny |
| Dazatynib | 31.01.2012–19.08.2012 | 100 mg–80 mg/d. | 38 dni | 9 dni, neutropenia (2. st.) 29 dni, neutropenia (3. st.), małopłytkowość (4. st.) | 200 dni | 27.07.2012 — brak odpowiedzi cytogenetycznej |
| Nilotinib | 20.08.2012–04.02.2013 | 800–400 mg/d. | 48 dni | 36 dni, neutropenia (3. st.), małopłytkowość (3. st.), wysypka, wzrost transaminaz, rumień (2. st.), wysypka grudkowo-plamista (2. st.) 12 dni, rumień (1. st.), wysypka grudkowo-plamista (1. st.) | 168 dni | 16.01.2013 — brak odpowiedzi cytogenetycznej |
| Imatynib | 09.04.2013–15.11.2013 | 400–200 mg/d. | Brak | Neutropenia (3. st.) | 220 dni | 11.07.2013 — brak odpowiedzi cytogenetycznej |
| Imatynib + interferon alfa | 15.11.2013–13.01.2014 | 3 mln j.–9 mln j./d. | Brak | Brak | 59 dni | Brak oceny |
| Interferon alfa | 14.01.2014–14.04.2014 | 9 mln j./d. | Brak | Brak | 90 dni | 14.04.2014 — brak odpowiedzi cytogenetycznej |
| Interferon alfa | 15.04.2014–07.10.2014 | 9 mln j.–4,5 mln j./d. | Brak | Brak | 175 dni | Brak oceny |

st. — stopień



Rycina 1. Badanie cytogenetyczne wykonane u 27-letniej chorej przy rozpoznaniu przewlekłej białaczki szpikowej: **A.** Kariogram; **B.** Badanie szpiku kostnego metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ*

Figure 1. Bone marrow cytogenetic examination of a 27-year-old woman at the diagnosis of the chronic myelogenous leukemia: **A.** Karyotype; **B.** Fluorescence in situ hybridization examination

NCI-CTC) i rumienia (1. stopnia wg NCI-CTC), mimo stosowanego leczenia dermatologicznego i antyalergicznego. Ze względu na brak optymalnego dawcy do allo-HSCT, po 12 dniach ponownie włączono nilotynib w dawce 400 mg/dobę. Nie zaobserwowano wzrostu aktywności aminotransferaz, natomiast okresowo występująca wysypka nie była tak uciążliwa dla pacjentki, jak uprzednio. Po 6 miesiącach przerywanego leczenia nilotynibem, w styczniu 2013 roku, wykonano kontrolne badanie cytogenetyczne szpiku kostnego, stwierdzając obecność chromosomu Ph w 100% analizowanych metafaz (ryc. 2). Wobec braku odpowiedzi cytogenetycznej zakończono leczenie nilotynibem. Potwierdzono utrzymywanie się CHR.

W związku z opornością na leczenie dazotynibem i nilotynibem u chorej przeprowadzono badania molekularne w kierunku wykrycia mutacji w domenie *ABL1* genu *BCR-ABL1* metodą bezpośredniego sekwencjonowania. Nie wykryto żadnej

mutacji w domenie kinazowej *ABL1*. Ze względu na przedłużający się okres oczekiwania na procedurę allo-HSCT zdecydowano o włączeniu leczenia imatynibem w dawce dobowej 400 mg (tab. 1), którą — z powodu neutropenii (3. stopnia wg NCI-CTC) — zmniejszono do 200 mg po 8 dniach stosowania. Wobec braku efektu cytogenetycznego po leczeniu imatynibem (po okresie 7 miesięcy) zdecydowano o skojarzeniu go z $IFN\alpha$ (tab. 1).

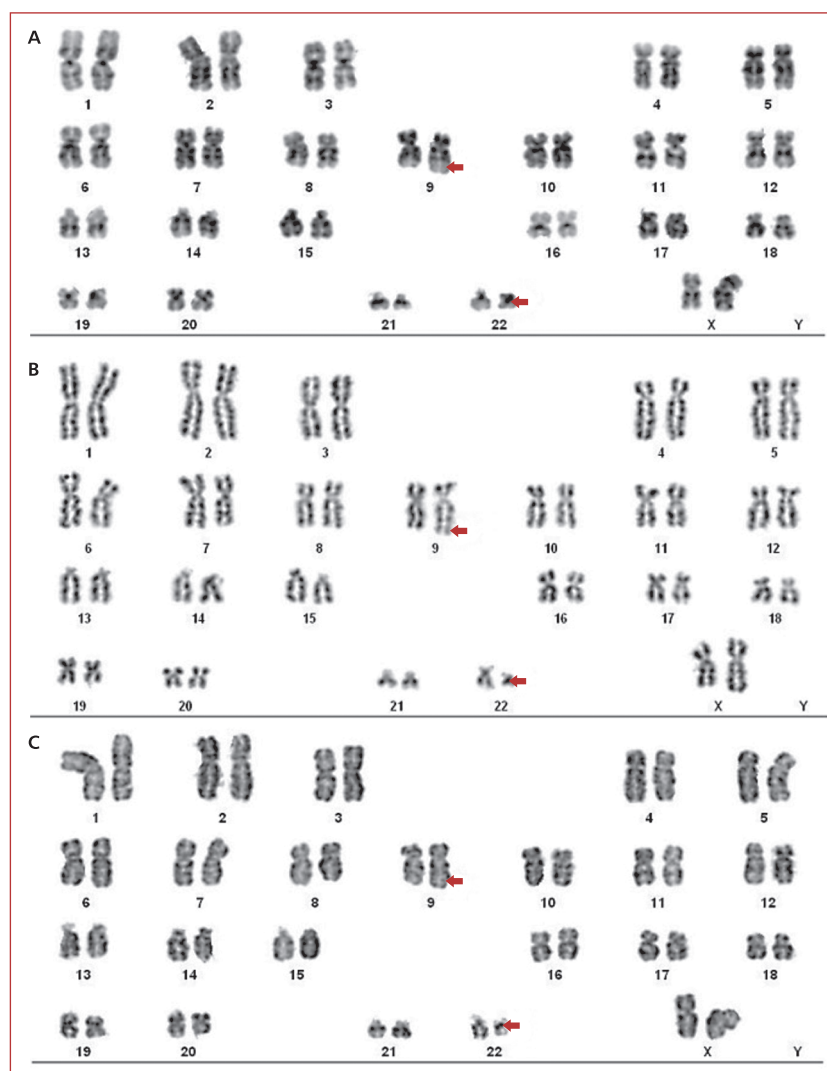
Dawkę $IFN\alpha$ stopniowo zwiększano od 3 do 9 mln j./dobę przez 59 dni. Następnie odstawił imatynib i utrzymano leczenie $IFN\alpha$ w dawce 9 mln j./dobę przez 90 dni. Leczenie imatynibem w zmniejszonej dawce skojarzone z $IFN\alpha$, jak również $IFN\alpha$ w maksymalnej dawce 9 mln j./dobę było bardzo dobrze tolerowane. W związku z brakiem efektu cytogenetycznego, ocenionego w kwietniu 2014 roku (100% komórek z chromosomem Ph — ryc. 2), po 3 miesiącach stosowania $IFN\alpha$ w maksymalnej dawce, zdecydowano o stopniowym zmniejszaniu dawki do 4,5 mln j./dobę, pozwalającej utrzymać CHR.

Obecnie pacjentka, w oczekiwaniu na leczenie allo-HSCT, otrzymuje $IFN\alpha$ w dawce 4,5 mln j./dobę. W okresie 25-miesięcznych poszukiwań wciąż nie udało się zidentyfikować optymalnego dawcy allo-HSCT. Rozważa się możliwość wykonania przeszczepienia haploidalnego.

Dyskusja

Wprowadzenie do rutynowej praktyki klinicznej w CML Ph(+) najpierw imatynibu, a następnie TKI II generacji całkowicie zmieniło rokowanie, zwłaszcza młodszych chorych [6, 7, 11, 12]. Bardzo istotnym problemem klinicznym, mimo wysokiej skuteczności TKI w leczeniu CML, pozostaje jednak oporność na te leki. W badaniach prowadzonych z zastosowaniem imatynibu wykazano, że oporność na ten lek, uwzględniając czas jej pojawienia się w trakcie leczenia, można podzielić na pierwotną i wtórną. Jeśli imatynib nie jest skuteczny od początku terapii i w odpowiednich punktach czasowych stwierdza się brak odpowiedzi hematologicznej lub cytogenetycznej, to mówi się o oporności pierwotnej. Natomiast wtórna oporność wiąże się z utratą skuteczności działania imatynibu po wcześniejszym uzyskaniu odpowiedzi na leczenie. Oporność na ten lek częściej obserwuje się w zaawansowanych stadiach choroby [15].

Pierwotna i wtórna oporność na imatynib może być wywołana przez podobne mechanizmy, jednak niektóre z nich częściej obserwuje się w pierwszym, a inne w drugim rodzaju oporności. Mecha-



Rycina 2. Karyotyp szpiku kostnego badany u 27-letniej chorej na przewlekłą białaczkę szpikową w czasie prowadzonej terapii: **A.** Po leczeniu dazatynibem; **B.** Po leczeniu nilotynibem; **C.** Po leczeniu skojarzonym imatynibem z interferonem alfa

Figure 2. Bone marrow cells karyotype of a 27-year-old woman with chronic myelogenous leukemia during therapy: **A.** After dasatinib treatment; **B.** After nilotinib treatment; **C.** After imatinib and interferon alfa treatment

nizmy farmakologiczne, takie jak wchłanianie leku, interakcje z innymi lekami, biodostępność oraz mechanizmy komórkowe wynikające z zaburzonego pobierania czy eliminacji imatynibu do komórek lub z komórek czy wiązania z białkami błonowymi, są charakterystyczne dla oporności pierwotnej. W oporności wtórnej najczęściej obserwuje się mechanizmy molekularne, takie jak selekcja klonu komórek białaczkowych z mutacją w domenie kinazowej, nadekspresja *BCR-ABL1* czy pojawienie się alternatywnych ścieżek przekazywania sygnału [16]. Mechanizm ten jest odpowiedzialny za 42–90% przypadków oporności, a ocena oporności

zależy od jej rodzaju, fazy choroby oraz metodyki badania [16].

W komórkach pochodzących od chorych na CML wykryto dotychczas ponad 70 różnych mutacji punktowych, powstających w wyniku zamiany 50 aminokwasów w obrębie domeny kinazowej *ABL1* [17]. Spośród wszystkich zidentyfikowanych mutacji 15 aminokwasowych podstawień odpowiada za 85%, a 6 najczęstszych miejsc podstawień (T315, Y253, E255, M315, G250, F359) — za 66% stwierdzanych mutacji [17].

Potwierdzoną w badaniach klinicznych oporność na dazatynib wykazują mutacje *T315I/A*,

Tabela 2. Wybrane 3. lub 4. stopień toksyczności w odniesieniu do dazatynibu i nilotynibu u opornych na imatynib lub nietolerujących go pacjentów w 24-miesięcznej obserwacji (źródła [10, 11])**Table 2.** Selected grade 3 or 4 toxicities for dasatinib and nilotinib in imatinib-resistant or -intolerant patients at 24-month follow-up (sources [10, 11])

| Toksyczność | Faza przewlekła (%) | | Faza akceleracji (%) | |
|-------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| | Dazatynib 100 mg/d. | Nilotinib 400 mg/d. | Dazatynib 140 mg/d. | Nilotinib 400 mg/d. |
| Toksyczność hematologiczna | | | | |
| Neutropenia | 35 | 31 | 59 | 42 |
| Małopłytkowość | 23 | 30 | 64 | 41 |
| Niedokrwistość | 13 | 11 | 48 | 25 |
| Toksyczność niehematologiczna | | | | |
| Biegunka | 1 | 2 | 3 | < 1 |
| Nudności | 1 | 2 | 3 | < 1 |
| Wymioty | 1 | < 1 | 1 | < 1 |
| Bóle kostno-mięśniowe | 2 | ND* | 0 | ND |
| Wysypka | 2 | 2 | 0 | ND |
| Ból głowy | 1 | 2 | 1 | ND |
| Oslabienie | 2 | 1 | 2 | < 1 |
| Duszność | 3 | ND | 3 | ND |
| Wysięk opłucnowy | 2 | < 1 | 7 | ND |
| Krwawienie | 1 | ND | 8 | ND |

ND (no data) — nie podano

F317L i *V299L*, a na nilotinib oporne są mutacje *T315I*, *Y253H/F*, *E255 V/K* oraz *F359 V*.

Dotychczas nie przeprowadzono randomizowanych badań, w których bezpośrednio porównano by TKI II generacji w przypadku nietolerancji/oporności na imatynib. Nie przeprowadzono również badań służących porównaniu skuteczności stosowania TKI II generacji w terapii I linii. Wobec powyższego przy wyborze leku należy się kierować indywidualną analizą przyczyny nietolerancji/oporności, oceną skuteczności oraz profilem działań niepożądanych i bezpieczeństwa potencjalnego leku II rzutu, chorobami współwystępującymi u pacjenta i możliwością jego dostosowania się do zaleceń lekarskich dotyczących przyjmowania danego preparatu (tab. 2). Opublikowano natomiast wyniki badania, w którym porównano skuteczność trzech następujących po sobie linii leczenia imatynib–dazatynib–nilotinib do sekwencji imatynib–nilotinib–dazatynib. Wykazano zbliżoną częstość MMR u 15%, częściową odpowiedź cytogenetyczną (PCyR, *partial cytogenetic response*) u około 14% i CCyR u 17% pacjentów [18].

Kolejnym TKI II generacji dopuszczonym do leczenia dorosłych pacjentów w CP, fazie akceleracji (AP, *acceleration phase*) oraz fazie blastycznej (BP, *blastic phase*) CML Ph(+), leczonych wcześ-

niej bez powodzenia jednym lub kilkoma TKI, jest bozutynib. Lek ten otrzymał warunkowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ze względu na ograniczone dowody skuteczności i bezpieczeństwa [19]. Zgodnie z wytycznymi Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych bozutynib jest rekomendowany w leczeniu II linii w przypadku niepowodzenia lub nietolerancji leczenia w CP u pacjentów uprzednio leczonych imatynibem. Nie jest rekomendowany w podobnym przypadku u pacjentów leczonych dazatynibem lub nilotinibem.

Ponatinib został zarejestrowany w grudniu 2013 roku do leczenia tylko dorosłych chorych na CML i ostrą białaczkę limfoblastyczną Ph(+) z obecnością mutacji *T315I* oraz pacjentów, u których żadna inna terapia dostępnym inhibitorem TKI nie przynosi efektu [20, 21]. Ograniczenie rejestracji tylko do wymienionych przypadków wiąże się z dużym odsetkiem powikłań sercowo-naczyniowych w prowadzonych badaniach [22, 23]. Ponatinib cechuje unikatowy mechanizm wiązania umożliwiający hamowanie kinazy BCR-ABL1, w tym z mutacją *T315I*. W badaniu II fazy oceniono ponatinib u pacjentów z opornością lub nietolerancją nilotinibu lub dazatynibu oraz pacjentów, którzy mieli mutację *T315I*. W badaniu

MCyR obserwowano u 54% pacjentów w CP-CML. Dużą odpowiedź hematologiczną osiągnięto u 52% pacjentów w AC i u 31% pacjentów w BP [20].

Lekiem immunomodulującym mającym wciąż swoje miejsce w leczeniu chorych na CML jest IFN α . Jest on obecnie stosowany u pacjentów, którzy nie odnoszą korzyści ze stosowania TKI, u kobiet w ciąży, a także w okresie koncepcji i karmienia; można go również zastosować u pacjentów z grupy niskiego ryzyka niepomyślnego przebiegu CML, u których zastosowanie TKI z powodu chorób towarzyszących lub przyjmowania innych leków nie jest zalecane [24].

Dotychczas podjęte próby kojarzenia TKI z IFN α przyniosły obiecujące rezultaty [25]. W przeprowadzonym wielośrodkowym badaniu grupy francuskiej wykazano, że kombinacja imatynibu z pegylowaną postacią IFN α (PEG-IFN α -2a) zwiększa szybkość i głębokość odpowiedzi, w porównaniu z samym imatynibem [26]. Poprawa efektywności terapii wydaje się związana ze zwiększeniem ekspresji genów odpowiadających za stymulowanie proliferacji krwiotwórczych komórek macierzystych, co prowadzi do ich uwrażliwienia na działanie TKI, i czego dowiedziono w badaniach *in vivo* [27, 28].

Opisana chora początkowo była leczona kolejno dwoma TKI II generacji — dazatynibem i nilotynibem. Niestety, z powodu objawów toksyczności hematologicznej i niehematologicznej pacjentka wymagała okresowego wstrzymywania leczenia oraz redukcji dawek leków. Podobne objawy są opisywane w publikacjach dotyczących badań nad wyżej wspomnianymi lekami [6, 7, 11]. W badaniu DASISION odnotowano neutropenię 3.–4. stopnia u 21% leczonych oraz małopłytkowość 3.–4. stopnia u 19,4% [6]. W innym badaniu i 2-letniej analizie, w grupie chorych otrzymujących 100 mg/dobę dazatynibu 11% osób przerwało leczenie ze względu na toksyczność, 62% musiało czasowo odstawić lek, a 39% zmniejszyć jego dawkę [7]. Podczas leczenia nilotynibem obserwowano dość liczne działania niepożądane, takie jak neutropenia, małopłytkowość, transaminazemia oraz wysypka. Wzrost aktywności aminotransferaz u chorych leczonych nilotynibem występuje rzadko i zwykle nie przekracza 3. i 4. stopnia według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) oraz ma charakter przejściowy i samoograniczający się. Chorzy ci nie wymagają odstawiania lub modyfikacji dawki leku w trakcie dalszego leczenia [11]. Wzrost aktywności aminotransferaz u opisywanej chorej również miał charakter przejściowy, a nasilenie wysypki było 1. stopnia. Przerwy w stosowaniu

i zmniejszeniu dawki TKI były spowodowane nawracającymi cytopeniami.

Analizując potencjalne przyczyny braku odpowiedzi cytogenetycznej po leczeniu dazatynibem i nilotynibem, u chorej wykonano badania molekularne, nie stwierdzając mutacji w domenie *ABL1* genu *BCR-ABL1*. Wobec powyższego niepowodzenie leczenia wydaje się związane z koniecznością redukcji dawki leków oraz przerwami w leczeniu, co istotnie zmniejszyło ich efektywność i co jest zgodne z piśmiennictwem [29].

Procedura allo-HSCT pozostaje jedynym sposobem leczenia dającym szansę wyleczenia w przypadkach nieskuteczności lub nietolerancji TKI [30, 31]. Duże ryzyko powikłań związanych z allo-HSCT wskazuje na konieczność poszukiwania nowych sposobów terapii dla chorych na CML opornych na dostępne TKI.

Piśmiennictwo

1. Jemal A., Siegel R., Xu J., Ward E. Cancer statistic, 2010. *CA Cancer J. Clin.* 2010; 60: 277–300.
2. Shtivelman E., Lifshitz B., Gale R.P., Canaani E. Fused transcript of abl and bcr genes in chronic myelogenous leukemia. *Nature* 1985; 315: 550–554.
3. Soverini S., Hochhaus A., Nicolini E.E. i wsp. BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors; recommendations from an expert panel on behalf of European Leukemia Net. *Blood* 2011; 118: 1208–1215.
4. Redaelli S., Piazza R., Rostagno R. i wsp. Activity of bosutinib, dasatinib, and nilotinib against 18 imatinib-resistant BCR/ABL mutants. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 469–471.
5. Druker B., Guilhot F., O'Brien S. i wsp. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2006; 35: 2408–2417.
6. Kantarjian H., Shah N.P., Hochhaus A. i wsp. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 2260–2270.
7. Shah N.P., Kim D.W., Kantarjian H. i wsp. Potent, transient inhibition of BCR-ABL with dasatinib 100 mg daily achieved rapid and durable cytogenetic responses and high transformation-free survival rates in chronic phase chronic myeloid leukemia patients with resistance, suboptimal response or intolerance to IM. *Haematologica* 2010; 95: 232–240.
8. Kantarjian H.M., Giles F.J., Bhalla K.N. i wsp. Nilotinib is effective in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results. *Blood* 2011; 117: 1141–1145.
9. Hochhaus A., Baccarani M., Deininger M. i wsp. Dasatinib induces durable cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase with resistance or intolerance to imatinib. *Leukemia* 2008; 22: 1200–1206.
10. Gambacorti-Passerini C., Kim D.W., Turkina A. i wsp. Bosutinib (SKI-6-6) as second-line therapy for chronic phase chronic myeloid leukemia (CP CML) following imatinib failure: analyses of cross-intolerance and response by prior response to imatinib. *Haematologica* 2011; 96: abstrakt 0146.

11. Le Coutre P.D., Giles F, Hochhaus A. i wsp. Nilotinib in chronic myeloid leukemia patients in accelerated phase (CML-AP) with imatinib (IM) resistance or intolerance: longer follow-up results of a phase II study. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: abstrakt 7057.
12. Saglio G., Kim D.W., Issaragrisil S. i wsp. ENESTnd Investigators. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 2251–2259.
13. Gambacorti-Passerini C., Brummendorf T., Cortes J. i wsp. Bosutinib as third-line therapy for chronic phase chronic myeloid leukemia following failure with imatinib and dasatinib or nilotinib. *Haematologica* 2011; 96: abstrakt 0143.
14. Cortes J.E., Kim D., Pinilla-Ibarz J. i wsp. Pace a pivotal phase II trial of ponatinib in patients with CML and Ph+ ALL resistant or intolerant to dasatinib or nilotinib, or with the T315I mutation. *Blood* 2010; 116: abstrakt 6503.
15. Hochhaus A., Hughes T. Clinical resistance to imatinib: mechanisms and implications. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 2004; 18: 641–656.
16. Goldman J.M., Melo J.V. BCR-ABL in chronic myelogenous leukemia how does it work? *Acta Haematol.* 2008; 119: 212–217.
17. Apperley J.F. Part I: mechanisms of resistance to imatinib in chronic myeloid leukaemia. *Lancet Oncol.* 2007; 8: 1018–1029.
18. Rossi A.R., Breccia M., Abruzzese E. i wsp. Outcome of 82 chronic myeloid leukemia patients treated with nilotinib or dasatinib after failure of two prior tyrosine kinase inhibitors. *Haematologica* 2013; 98: 399–403.
19. Hanaizi Z., Unkrig C., Enzmann H. i wsp. The European Medicines Agency Review of Bosutinib for the Treatment of Adult Patients With Chronic Myelogenous Leukemia: Summary of the Scientific Assessment of the Committee for Medicinal Products for Human Us. *Oncologist* 2014; 19: 421–425.
20. Price K.E., Saleem N., Lee G., Steinberg M. Potential of ponatinib to treat chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia. *Onco. Targets Ther.* 2013; 6: 1111–1118.
21. Miller G.D., Bruno B.J., Lim C.S. Resistant mutations in CML and Ph(+)ALL — role of ponatinib. *Biologics* 2014; 8: 243–254.
22. Khoury H.J., Cortes J.E., Kim D.W. Analysis of the cardiovascular risk profile of Ph+ leukemia patients treated with ponatinib. *Am. Soc. Clin. Oncol.* 2013; 31 (supl.): abstrakt 7048.
23. Prasad V., Mailankody S. The accelerated approval of oncologic drugs: lessons from ponatinib. *JAMA* 2014; 311: 353–354.
24. Kantarjian H.M., Giles F.J., O'Brien S.M., Talpaz M. Clinical course and therapy of chronic myelogenous leukemia with interferon-alfa and chemotherapy. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 1998; 12: 31–80.
25. Palandri F., Jacobucci I., Castagnetti F. i wsp. Front-line treatment of Philadelphia-positive chronic myeloid leukemia with imatinib and interferon-alfa 5 year outcome. *Haematologica* 2008; 93: 770–774.
26. Preudhomme C., Guilhot J., Nicolini F.E. i wsp.; the SPIRIT Investigators and France Intergroupe des Leucémies Myéloïdes Chroniques (Fi-LMC). Imatinib plus peginterferon alfa-2a in chronic myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 2511–2521.
27. Skorski T., Kanakaraj P., Nieborowska-Skorska M. i wsp. Phosphatidylinositol-3 kinase activity is regulated by BCR/ABL and is required for the growth of Philadelphia chromosome-positive cells. *Blood* 1995; 86: 726–736.
28. Naka K., Hoshii T., Muraguchi T. i wsp. TGF-beta-FOXO signalling maintains leukaemia-initiating cells in chronic myeloid leukemia. *Nature* 2010; 463: 676–680.
29. Sacha T. Ocena skuteczności leczenia chorych na przewlekłą białaczkę szpikową inhibitorami kinaz tyrozynowych przy pomocy metod biologii molekularnej. Rozprawa habilitacyjna. *Medycyna Praktyczna, Kraków* 2012.
30. Saussele S., Lauseker M., Gratwohl A. i wsp. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo SCT) for chronic myeloid leukemia in the imatinib era: evaluation of its impact within a subgroup of the randomized German CML Study IV. *Blood* 2010; 115: 1880–1885.
31. Baccarani M., Cortes J., Pane F. i wsp. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 6041–6051.