

Leczenie nilotynibem chorego na przewlekłą białaczkę szpikową po wcześniejszych niepowodzeniach zastosowania imatynibu i dazatynibu

Nilotinib treatment of a patient with chronic myelogenous leukemia after previous failure to imatinib and dasatinib

Marzena Wątek, Ewa Wasińska, Sylwia Kościołek-Zgódka, Marcin Pasiarski, Stanisław Góźdź

Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku, Świętokrzyskie Centrum Onkologii, Kielce

Streszczenie

Wprowadzenie do terapii przewlekłej białaczki szpikowej (CML) inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI) znacznie poprawiło rokowanie pacjentów z rozpoznaniem tej choroby. Niestety, wraz z wprowadzeniem leczenia TKI odnotowano przypadki niepowodzeń terapii i liczne działania niepożądane. W pracy opisano przypadek chorego z rozpoznaniem CML w fazie przewlekłej, u którego leczenie rozpoczęto przed wprowadzeniem do terapii TKI. Początkowo chory otrzymywał hydroksymocznik i interferon α . Leczenie pierwszej linii za pomocą TKI — imatynibu — okazało się nieskuteczne. Po 6 miesiącach leczenia uzyskano minimalną odpowiedź cytogenetyczną (75% komórek Filadelfia-dodatnich [Ph+]), po 12 miesiącach stwierdzono brak odpowiedzi cytogenetycznej na imatynib (100% komórek Ph+). Włączono leczenie drugiej linii dazatynibem. Mimo skuteczności stosowanego leczenia (uzyskano pożądane poziomy remisji cytogenetycznej i molekularnej) przerwano je z powodu powikłań. Po 6 dniach stwierdzono u chorego wysięk opłucnowy. Zmiany ustąpiły po odstawieniu leku i leczeniu zachowawczym. Nawrót wysięku stwierdzono po 6 latach terapii. Obecności płynu w jamach opłucnowych towarzyszyły rozległe nacieki z komórek zapalnych. W kolejnym etapie rozpoczęto leczenie nilotynibem. Początkowo obserwowane objawy nietolerancji ustąpiły. W badaniach kontrolnych utrzymują się całkowita remisja cytogenetyczna oraz większa odpowiedź molekularna (MR^{4,5}). Pacjent pozostaje pod kontrolą.

Słowa kluczowe: przewlekła białaczka szpikowa, leczenie, nilotynib

Hematologia 2018; 9, supl. A: A9–A14

Abstract

Introduction of tyrosine kinase inhibitors (TKI) in chronic myelogenous leukemia (CML) has significantly improved prognosis. Unfortunately, upon the introduction of TKI treatment, cases of treatment failure and numerous side effects have been reported. In this paper we present a case of a patient diagnosed with CML whose treatment was initiated prior to introduction of TKI. Initially, the patient received hydroxyurea and interferon. First-line TKI treatment — imatinib — proved to be ineffective. After 6 months of treatment a minimal cytogenetic response (75% of Philadelphia+ [Ph+] cells) was achieved. After 12 months of treatment, no cytogenetic response

Adres do korespondencji: Marzena Wątek, Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku, Świętokrzyskie Centrum Onkologii, ul. Artwińskiego 3, 25–734 Kielce, faks 41 36 74 872, e-mail: marzena.watek@wp.pl

to imatinib (100% Ph+ cells) was observed. 2nd-line treatment with dasatinib was included. Despite the efficacy of the treatment (the desired levels of cytogenetic and molecular remission were achieved), the treatment was discontinued due to complications. After 6 days of treatment pleural effusion has been reported. Which after discontinuation of therapy and conservative treatment. Relapse of effusion was observed after 6 years of therapy. The presence of fluid in the pleural cavity was accompanied by extensive infiltration with inflammatory cells. As a next time therapy nilotinib was started. Symptoms of intolerance, which were observed initially, spontaneously resolved. Complete cytogenetic remission and a higher molecular response (MR^{4.5}) were achieved. The patient remains under observation.

Key words: chronic myelogenous leukemia, treatment, nilotinib

Hematologia 2018; 9, supl. A: A9-A14

Wprowadzenie

W ostatnim 10-leciu w grupie chorób nowotworowych przewlekłą białaczkę szpikową (CML, *chronic myelogenous leukemia*) charakteryzowała duża dynamika zmian stosowanych chemioterapeutyków. Wprowadzenie inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI, *tyrosine kinase inhibitors*) jako opcji terapeutycznej głęboko zmieniło skuteczność leczenia i częstość zdarzeń niepożądanych (AE, *advers effects*) u chorych na CML [1, 2]. Leczenie pacjentów z rozpoznaniem CML jest często powikłane niepożądanymi objawami ze strony układów naczyniowego i oddechowego. Ponieważ nie są dostępne prospektywne dane z randomizowanych badań porównawczych odnoszące się do TKI II i III generacji, to brakuje wskazówek dotyczących najlepszych TKI w początkowym leczeniu, jak również optymalnej sekwencji ich podawania. Hematolog, podejmując decyzje o włączeniu TKI, musi rozważyć kwestie dotyczące skuteczności i aspektów bezpieczeństwa odpowiednich TKI i uwzględnić czynniki specyficzne dla danego pacjenta, takie jak na przykład współistniejące choroby [3]. Pierwszym TKI hamującym transdukcję sygnału (STI, *signal transduction inhibition*) zastosowanym praktycznie był imatynib (STI571). Bezpośrednio hamuje on konstytutywną aktywność kinazy tyrozynowej ABL1 (c-ABL, v-ABL, BCR-ABL1, TEL-ABL), a także kinazy c-KIT (receptora czynnika wzrostu komórek macierzystych [SCF, *stem cell factor*]) oraz receptora płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR, *platelet-derived growth factor receptor*) [4]. Imatynib wiąże się z domeną kinazy BCR-ABL1, zapobiegając transferowi grupy fosforanowej do tyrozyny na substracie białkowym, dzięki czemu zapobiega aktywacji fosforowanego białka. W rezultacie następuje blokada przekazy-

wania sygnałów indukujących proliferację komórek do jądra i jest indukowana apoptoza komórek białaczkowych. Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) zatwierdziła imatynib jako leczenie pierwszego rzutu w przypadku nowo zdiagnozowanej CML w grudniu 2002 roku, co było podyktowane wynikiem międzynarodowego badania randomizowanego (IRIS, *International Randomized Study of Interferon and STI571*), zapoczątkowanego w czerwcu 2000 roku [5].

Dazatynib to doustny, krótkodziałający TKI ABL1/SRC. Silnie hamuje kinazy BCR-ABL1 i SRC (SRC, LCK, YES, FYN), a także c-KIT, PDGFR α , PDGFR β i kinazę receptora efryny. Należy jednak podkreślić, że hamuje BCR-ABL1 z większą siłą niż inne inhibitory BCR-ABL1 i jest aktywny w przypadkach odporności CML lub nietolerancji na imatynib. Dazatynib zarejestrowano do leczenia CML (wszystkie fazy) oraz do leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL, *acute lymphoblastic leukemia*) z obecnością chromosomu Filadelfia (Ph+), u chorego opornego lub nieodpowiadającego na wcześniejsze leczenie imatynibem. Randomizowane dane z badań klinicznych dotyczących CML wskazują, że dazatynib zastosowany w pierwszej linii leczenia zapewnia lepszą odpowiedź niż imatynib, umożliwiając pacjentom osiągnięcie wcześniejszych odpowiedzi, korelujących z poprawą wyników długoterminowych. Działania niepożądane dazatynibu są częste, ale w większości przypadków umiarkowane i możliwe do opanowania. Często obejmują one cytopenię i wysięk opłucnowy [6]. Nilotynib, TKI II generacji, wcześniej znany jako AMN107, został zatwierdzony przez FDA 29 października 2007 roku — początkowo w leczeniu dorosłych chorych na CML w fazie przewlekłej (CP, *chronic phase*) i fazie akceleracji (AP, *acceleration*

phase), w przypadku oporności lub nietolerancji wcześniejszego leczenia obejmującego imatynib. Nilotynib jest dostępną biologicznie dostępną pochodną imatynibu o ulepszonej swoistości względem regionu białkowego mysiej białaczki szpikowej (*bcr-abl*) [7]. To pochodna fenyloaminopirymidyny z silną aktywnością przeciwko BCR-ABL1, KIT, DDR i kinazie PDGFR [8]. W badaniach przedklinicznych wykazano, że nilotynib wykazuje aktywność przeciwko 32 z 33 mutacji *bcr-abl* opornych na imatynib, ale nie przeciwko mutacji *T315I*. Jego związek macierzysty jest składnikiem krążącym w surowicy; nie stwierdzono, aby jego metabolity przyczyniały się do aktywności farmakologicznej. Nilotynib pozostaje konkurencyjnym inhibitorem cytochromów P450 (CYP) 3A4, CYP2C8, CYP2C9 i CYP2D6 [7].

Opis przypadku

Mężczyzna w wieku 52 lat, bez obciążeń internistycznych, nigdy wcześniej niehospitalizowany ani nieoperowany, został skierowany z podejrzeniem CML do poradni hematologicznej w styczniu 2005 roku. Zgłaszał narastające osłabienie oraz objawy infekcji górnych dróg oddechowych. Pacjent nie palił, nie spożywał alkoholu ani nie przyjmował innych używek. Negował narażenie na substancje toksyczne. W badaniach laboratoryjnych oznaczono: stężenie hemoglobiny (Hb) równe 11,6 g/dl, hematokryt (Ht) wynoszący 34,3%, objętość krwinek (MCV, *molecular cell volume*) 86,2 fl, liczbę leukocytów 222,57 G/l oraz liczbę płytek krwi (PLT, *platelets*) 275 G/l. W badaniu przedmiotowym obwodowe węzły chłonne były niepowiększone, ale stwierdzono splenomegalię (śledziona ok. 7 cm poniżej lewego łuku żebrowego). W badaniu ultrasonograficznym (USG) narządów jamy brzusznej uwidoczono powiększoną wątrobę bez zmian ogniskowych i śledzionę o rozmiarach 180 × 88 mm o jednorodnej echogeniczności. Rozmaz krwi obwodowej był następujący: blasty — 1%, mielocyty — 12%, metamielocyty — 8%, granulocyty pałeczkowate — 14%, granulocyty segmentowane — 31%, granulocyty kwasochłonne — 6%, granulocyty zasadochłonne — 4%, limfocyty — 5%, monocyty — 2%. W mielogramie obraz szpiku odpowiadał CML-CP. Diagnostyka molekularna (NV 822) wykazała obecność fuzji BCR-ABL1 w 98,2% analizowanych komórek. Wynik badania za pomocą barwnika Giemsy (GTG, *G bands by trypsin using Giemsa*) uznano za niemiarodajny z powodu braku podziałów komórkowych. Na podstawie obrazu klinicznego i badań dodatkowych rozpoznano CML-CP (wskaźnik Sokala 0,40597 — niskie ryzyko,

wskaźnik Hasforda 1264 — pośrednie ryzyko, EUTOS [*The European Treatment and Outcome Study*; retrospektywnie] 56 — niskie ryzyko). Włączono leczenie cytoredukcyjne hydroksymocznikiem w dawce 1500 mg/dobę. Po miesiącu tego leczenia osiągnięto zmniejszenie wymiarów śledziony oraz obniżenie leukocytozy do 70 G/l. Podjęto próbę dołączenia do leczenia interferonu α w dawce 3 mln j.m. 3 razy w tygodniu. Lek odstawiono z powodu braku odpowiedzi klinicznej i wzrostu leukocytozy do 75 G/l. Utrzymano stosowanie hydroksymocznika. Po 9 miesiącach leczenia i częściowym obniżeniu leukocytozy rozpoczęto leczenie imatynibem w dawce 400 mg/dobę (10.2005 r.). Wówczas w badaniu cytogenetycznym stwierdzono obecność 95% komórek z translokacją t(9;22)(q34;q11) jako jedyną zmianą; w badaniu molekularnym fuzja BCR-ABL1 była obecna w 95% komórek; w 2% komórek występowały sygnały (1R1G3Y) świadczące o obecności dodatkowej kopii chromosomu Ph. W kontrolnym badaniu cytogenetycznym po 6 (4.2006 r.), a następnie 12 (10.2006 r.) miesiącach leczenia stwierdzono utrzymywanie się obecności chromosomu Ph w odpowiednio 75%, a następnie 100% analizowanych metafazach, co potwierdzono w badaniu molekularnym (77% i 93% komórek z obecnością transkryptu BCR-ABL1). W związku z brakiem odpowiedzi cytogenetycznej po 12 miesiącach leczenia imatynibem zdecydowano o zmianie na dazatynib. Złożono wniosek do Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) z prośbą o możliwość włączenia takiej terapii. W oczekiwaniu na tę zgodę pacjent ponownie otrzymywał hydroksymocznik w zmiennej dawce (1000–1500 mg) oraz prednizon w dawce 20 mg/dobę ze względu na małopłytkowość. Pobrano szpik w celu oznaczenia mutacji genu *ABL1*, której nie stwierdzono. W sierpniu 2007 roku włączono dazatynib w dawce 2 razy 70 mg/dobę. Po 6 dniach leczenie wstrzymano ze względu na wysięk w lewej jamie opłucnowej. W badaniu radiologicznym (RTG) klatki piersiowej był obecny płyn do poziomu IV żebra w odcinku przednim. Mimo leczenia zachowawczego obserwowano narastanie płynu. Pacjenta przeniesiono na oddział torakochirurgii innego szpitala, gdzie wykonano zabieg pleurocentezy, ewakuując łącznie 2600 ml krwawego płynu. Po ustąpieniu objawów ponownie podjęto próbę leczenia dazatynibem — początkowo łącznie z hydroksymocznikiem w dawce 500 mg co drugi dzień i prednizonem w dawce 40 mg/dobę. W kontrolnych badaniach obrazowych w październiku 2007 roku zaobserwowano regresję wysięku opłucnowego. Odstawiono hydroksymocznik i steroidoterapię, utrzymując

leczenie dazatynibem w dawce 2 razy 50 mg/dobę. W marcu 2008 roku stwierdzono całkowitą remisję cytogenetyczną oraz suboptymalną odpowiedź molekularną (metodą ilościowej reakcji łańcuchowej polimerazy w czasie rzeczywistym [RQ-PCR, *real-time quantitative polymerase chain reaction*]) — obecność 0,4% transkryptu. W czerwcu 2008 roku wykazano zgodność w układzie ludzkich antygenów leukocytarnych (HLA, *human leukocyte antigen*) między pacjentem a jego siostrą, ostatecznie jednak nie przeprowadzono konsultacji przeszczepowych.

W kolejnych oznaczeniach poziom transkryptu BCR-ABL1 stopniowo się zmniejszał, osiągając wartość 0,05% w marcu 2011 roku. W oznaczeniu z lipca 2011 roku ponownie wykazano wzrost poziomu transkryptu do 0,61%, natomiast w badaniu cytogenetycznym z grudnia 2011 roku — utrzymującą się całkowitą remisję (CR). Kontynuowano dotychczasowe leczenie. We wrześniu 2013 roku pacjent zgłosił się na kontrolną wizytę w poradni hematologicznej z cechami infekcji górnych dróg oddechowych. Ze względu na nieskuteczność antybiotykoterapii oraz opisywane w RTG klatki piersiowej zmiany zapalne, zwłóknienia i obecność płynu w jamach opłucnowych dazatynib odstawiono na 14 dni. Pacjenta skierowano na oddział pulmonologiczny. W badaniach tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) klatki piersiowej stwierdzono zmiany naciekowe oraz zagęszczenia okołooskrzelowe z widocznym odcińkowo bronchogramem powietrznym, z towarzyszącymi obszarami „mlecznej szyby” i obecnością płynu w prawej jamie opłucnowej (grubość płaszcza 55 mm). Wykonano zabieg wideotorakoskopii, ukazując płuco w licznych zrostach z opłucną ścienną. Uwidoczniono twardy naciek o średnicy kilkunastu centymetrów w tylnej części jamy opłucnej ściennej, a na opłucnej przeponowej i żebrowej do przodu — pojedyncze białe nacieki o nieregularnych obrysach. Fragmenty nacieku pobrano w celu oceny histopatologicznej. Wycinki o wymiarze 2 × 25 mm pobrane z opłucnej zawierały niewielkie fragmenty błony surowiczej z cechami włóknienia i rozległego szkliwienia, ogniskowym oraz okołonaczyniowym dość obfitym naciekiem zapalnym z komórek jednojądrowych, głównie limfocytów z pojedynczymi eozynofilami. Ze względu na ponowne wystąpienie wysięku w jamach opłucnowych z obecnością niejasnych nacieków w jamach opłucnowych zdecydowano o modyfikacji leczenia. Chory był konsultowany pulmonologicznie i kardiologicznie. W kontrolnym badaniu GTG w listopadzie 2013 roku stwierdzono obraz remisji cytogenetycznej ze współistnieją-

cą niestabilnością chromosomalną (nieklonalne aberracje dotyczące struktury i liczby chromosomów), najprawdopodobniej związaną z leczeniem. Zważywszy na nawracające, trudne do opanowania wysięki w jamach opłucnowych oraz niejasne zmiany naciekowe opłucnych w styczniu 2014 roku zdecydowano o włączeniu do leczenia nilotynibu w dawce 800 mg/dobę. Pacjent w pierwszych dniach leczenia uskarżał się na kołatanie serca, zawroty głowy i wysypkę. Lek odstawiono na tydzień. Po ponownym włączeniu dolegliwości powróciły, dlatego dawkę zmniejszono do 600 mg/dobę, nie obserwując działań niepożądanych. Pacjent pozostawał pod obserwacją pulmonologiczną i torakochirurgiczną; w badaniach obrazowych uwidoczniono regresję zmian w płucach. W badaniach cytogenetycznych i molekularnych po 3 miesiącach leczenia stwierdzono CR. Kontrolne badania przeprowadzano następnie co pół roku. Od tego czasu chory pozostaje w fazie całkowitej remisji molekularnej. Kontrolne badania obrazowe płuc w miarę upływu czasu wykazywały wycofywanie się zmian; obecnie nie stwierdza się patologii w obrębie płuc i opłucnych. W badaniu przeprowadzonym w czerwcu 2017 roku wykazano brak transkryptu BCR-ABL1 w analizowanych komórkach oraz prawidłowy kariotyp męski bez cytogenetycznie uchwytanych zmian klonalnych. Pacjent pozostaje w całkowitej remisji cytogenetycznej z głęboką odpowiedzią molekularną (MR^{4,5}).

Dyskusja

Terapia za pomocą TKI indukuje wysoki odsetek odpowiedzi u większości pacjentów. Jednak, choć znaczna część pacjentów osiąga przedłużoną odpowiedź molekularną, a niektórych można uznać za wyleczonych, to niewielka liczba chorych wykazuje oporność na terapię [9]. W badaniu III fazy o akronimie IRIS [10], dotyczącym leczenia imatynibem w dawce 400 mg/dobę u chorych na *de novo*, w 8-letniej obserwacji wykazano 92-procentowe przeżycie wolne od progresji (PFS, *progression-free survival*) i 89-procentowe przeżycie całkowite (OS, *overall survival*); OS wynosiło nawet 93%, jeśli wziąć pod uwagę tylko zgony związane z CML. Całkowita odpowiedź cytogenetyczna wyniosła 83%, a większa odpowiedź molekularna — 86% [11].

Większość doniesień na temat leczenia CML za pomocą TKI koncentruje się na skuteczności, szczególnie na odpowiedzi molekularnej i wynikach. W przeciwieństwie do tego AE są często zgłaszane jako nieczęste, niewielkie, tolerowalne i możliwe do kontrolowania, ale są coraz waż-

niejsze, ponieważ terapia jest potencjalnie długa i dostępne są liczne TKI [11].

Decyzja o wyborze TKI zależy od przesłanek uzyskanych z randomizowanych badań klinicznych (RCT, *randomised clinical trials*), doświadczenia lekarza i charakterystyki pacjenta oraz jego choroby. Zarządzanie oporną CML powinno obejmować lek (skuteczność, bezpieczeństwo, tolerancję, toksyczność i farmakoekonomikę TKI), specyfikę pacjenta (ryzyko choroby CML, wiek, choroby współistniejące, dynamikę BCR-ABL1, przestrzeganie prawa, styl życia, przestrzeganie zasad) oraz status lokalnej pomocy medycznej (dostępność TKI, zwrot kosztów TKI, doświadczenie lekarzy) [9]. Inhibitory kinazy tyrozynowej badano w RCT głównie u nowo zdiagnozowanych pacjentów w leczeniu pierwszego rzutu. Badania kliniczne, przeprowadzone u chorych na CML, u których występuje niepowodzenie leczenia imatynibem (jak u opisanego pacjenta), to głównie otwarte, nieporównywalne próby. Ponadto sekwencyjne stosowanie TKI II generacji (nilotynib i dazatynib jeden po drugim) nie było badane w dobrze zaprojektowanych prospektywnych RCT [9].

Badania nad TKI II generacji przyspieszyły występowanie u pacjentów leczonych imatynibem przypadków oporności na jego stosowanie. Leki te są obdarzone 20–300-krotnie większą siłą blokowania kinazy BCR-ABL1. Przelamują część mechanizmów oporności na imatynib związanych z mutacjami domeny kinazy ABL1. Skuteczność dazatynibu i nilotynibu zastosowanych w leczeniu chorych opornych na imatynib lub nietolerujących tego leku wykazano w wielu badaniach klinicznych. Następnie leki oceniano w leczeniu pierwszej linii u chorych na CML *de novo* [12].

Pojawienie się wysięku opłucnowego dotyczy stosowania wszystkich TKI obecnie zatwierdzonych do pierwszej linii leczenia CML (imatynib, dazatynib i nilotynib), ale jest zdecydowanie częstsze w przypadku podawania dazatynibu. Typowe objawy wysięków obejmują znaczny suchy kaszel, zmęczenie, ból w klatce piersiowej i duszność [11]. Publikowane są pojedyncze dane na temat wysięku opłucnowego oraz osierdziowego po leczeniu imatynibem [13]. W literaturze dostępne są również doniesienia na temat retencji płynów u pacjentów leczonych TKI. W badaniu retrospektywnym grupy 403 osób z rozpoznaniem nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego (GIST, *gastrointestinal stromal tumor*) u 3,7% chorych [16] stwierdzono retencję płynów, dominował obrzęk tkanki podskórnej (15/15, 100%), wysięk opłucnowy w tej grupie stwierdzono radiologicznie u 11 spośród 15 chorych (73%) [14].

Ryzyko wysięku opłucnowego w trakcie leczenia pierwszej linii nilotynibem jest podobnie bardzo niskie. U pacjentów leczonych dazatynibem, opornych na imatynib, częstość zgłaszanych wysięków w opłucnej mieści się w zakresie 14–39% i jest tym wyższa, im bardziej zaawansowana choroba [11]. W randomizowanym, wielośrodkowym badaniu III fazy (DASISION, *Dazatynib versus Imatynib Study in Treatment-Naïve CML-CP Patients*), służącym ocenie dazatynibu w pierwszej linii leczenia w porównaniu z imatynibem, wszystkie niehematologiczne AE z wyjątkiem wysięku opłucnowego były mniej nasilone w grupie leczonej dazatynibem lub o porównywalnym nasileniu w badanych grupach [15, 16]. W grupie leczonej dazatynibem (258 chorych) wysięk opłucnowy wszystkich stopni wystąpił u 19% pacjentów, natomiast w stopniu 3.–4. według CTCAE (*Common Toxicity Criteria for Adverse Events*) — u 2% leczonych. Z kolei w grupie chorych przyjmujących imatynib wysięk opłucnowy wystąpił, odpowiednio, u mniej niż 1% oraz u żadnego chorego [15]. W badaniu Quintas-Cardama i wsp. [17] analizowano dane 138 pacjentów leczonych dazatynibem. Wysięk opłucnowy wystąpił u 48 pacjentów (35%, stopnia 3.–4. w 23 przypadkach (17%), w tym u 29% w CP, 50% w AP i 33% w fazie przełomu blastycznego [BP, *blastic phase*] [17]. W analizie wieloczynnikowej jako czynniki związane z rozwojem wysięku w opłucnej zidentyfikowano choroby serca, nadciśnienie tętnicze w wywiadzie i stosowanie schematu 2 razy/dobę (*v. raz/d.*) [17] oraz fazę choroby ($p = 0,02$), schemat dawkowania ($p = 0,002$) i rzeczywistą średnią dawkę dobową ($p = 0,0002$) [18]. W 78% ocenianych przypadków płyn był płynem wysiękowym. U niektórych pacjentów wysięki wiązały się z odwracalnymi przyrostami ciśnienia skurczowego w prawej komorze. Postępowanie obejmowało przejściowe przerwanie stosowania dazatynibu u 83%, podawanie leków moczopędnych u 71%, pulsy steroidów u 27% i torakocentezę u 19% pacjentów [17]. Ryzyko pojawienia się płynu w jamie opłucnej u pacjentów leczonych dazatynibem nie obniża się z czasem [11]. Doniesienia badaczy na temat wysięku opłucnowego w trakcie leczenia dazatynibem w drugiej linii wskazują na 20 (zakres 2–54) miesięcy jako średni czas do wystąpienia wysięku opłucnowego. Pierwszy epizod wysięku występuje w pierwszych 12 miesiącach leczenia dazatynibem [18], względnie 5–11 miesięcy według innych autorów [11]. Brak wysięku opłucnowego na początku leczenia nie zwalnia lekarza z zachowania długotrwałej czujności. W leczeniu drugiego rzutu dazatynibem czas do wystąpienia wysięku może być opóźniony do 3 lat [11, 18].

Podsumowanie

Wieloletnie leczenie jest obciążone towarzyszącymi, często długotrwałymi AE i wynikającą z nich obniżoną jakością życia. W ostatnich latach coraz więcej uwagi poświęca się AE, ale zrozumienie ich przyczyn pozostaje niewystarczające. Nie wiadomo, dlaczego tylko u niektórych (a nie wszystkich) pacjentów rozwijają się określone AE. Może to być związane z wieloma czynnikami, w tym z polimorfizmami w genach, które mogą wpływać na metabolizm TKI [11].

Piśmiennictwo

1. Pasic I., Lipton J.H. Current approach to the treatment of chronic myeloid leukaemia. *Leuk. Res.* 2017; 55: 65–78.
2. Kong J.H., Khoury H.J., Kim A.S. i wsp. The safety of Bosutinib for the treatment of chronic myeloid leukemia. *Expert Opin. Drug Saf.* 2017; 16: 1203–1209.
3. Schmidt S. Short overview on the current treatment of chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Memo* 2016; 9: 157–162.
4. Becht R. Nilotynib w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę szpikową z hepatotoksycznością po imatinibie. *Hematologia* 2013; 4 (supl. B): 12–16.
5. Sacha T. Imatinib in chronic myeloid leukemia: an overview. *Mediterr. J. Hematol. Infect. Dis.* 2014; 6: e2014007.
6. Lindauer M., Hochhaus A. Dasatinib. *Recent Results Cancer Res. (Fortschritte der Krebsforschung. Progres dans les recherches sur le cancer)* 2014; 201: 27–65.
7. Deremer D.L., Ustun C., Natarajan K. Nilotinib: a second-generation tyrosine kinase inhibitor for the treatment of chronic myelogenous leukemia. *Clin. Ther.* 2008; 30: 1956–1975.
8. Cullinane C., Natoli A., Hui Y. i wsp. Preclinical evaluation of nilotinib efficacy in an imatinib-resistant KIT-driven tumor model. *Mol. Cancer Ther.* 2010; 9: 1461–1468.
9. Haznedaroglu I.C. Drug therapy in the progressed CML patient with multi-TKI failure. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases.* 2015; 7: e2015014.
10. Kantarjian H.M., Larson R.A., Guilhot F. i wsp.; International Randomized Study of Interferon and STI571 (IRIS) Investigators. Efficacy of imatinib dose escalation in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Cancer* 2009; 115: 551–560.
11. Steegmann J.L., Baccarani M., Breccia M. i wsp. European LeukemiaNet recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia. *Leukemia* 2016; 30: 1648–1671.
12. Sacha T. Choroby współistniejące jako istotny czynnik w wyborze inhibitora kinazy tyrozynowej w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej. *Hematologia* 2014; 5: 122–135.
13. Breccia M., D'Elia G.M., D'Andrea M. i wsp. Pleural-pericardial effusion as uncommon complication in CML patients treated with Imatinib. *Eur. J. Haematol.* 2005; 74: 89–90.
14. Kim K.W., Shinagare A.B., Krajewski K.M. i wsp. Fluid retention associated with imatinib treatment in patients with gastrointestinal stromal tumor: quantitative radiologic assessment and implications for management. *Korean J. Radiol.* 2015; 16: 304–313.
15. Jabbour E., Kantarjian H.M., Saglio G. i wsp. Early response with dasatinib or imatinib in chronic myeloid leukemia: 3-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood* 2014; 123: 494–500.
16. Patkowska E., Góra-Tybor J. Wysiłek płucny u chorego na przewlekłą białaczkę szpikową leczonego dasatynibem — opis przypadku i omówienie standardu postępowania. *Hematologia* 2014; 5: 260–264.
17. Quintas-Cardama A., Kantarjian H., O'Brien S. i wsp. Pleural effusion in patients with chronic myelogenous leukemia treated with dasatinib after imatinib failure. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 3908–3914.
18. Kim D., Goh H.G., Kim S.H. i wsp. Long-term pattern of pleural effusion from chronic myeloid leukemia patients in second-line dasatinib therapy. *Int. J. Hematol.* 2011; 94: 361–371.