

# Czy możliwa jest dalsza poprawa wyników leczenia pierwszego wyboru przewlekłej białaczki szpikowej w fazie przewlekłej?

Is it possible to improve the results of first line therapy for chronic myeloid leukemia in chronic phase?

Tomasz Sacha

Katedra Hematologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

## Streszczenie

Wyniki zastosowania leczenia inhibitorami kinaz tyrozynowych (TKI) II generacji w pierwszym rzucie przewlekłej białaczki szpikowej są lepsze w porównaniu ze stosowaniem imatynibu. Wyniki badania DASISION po 3-letniej obserwacji wskazują, że w porównaniu z leczeniem imatynibem wśród chorych, którzy otrzymywali dasatynib, uzyskano znamienne większe odsetki całkowitych odpowiedzi cytogenetycznych (CCyR) po 1. i po 2. roku leczenia oraz większych odpowiedzi molekularnych (MMR) po 1., 2. i 3. roku leczenia. U wszystkich pacjentów otrzymujących dasatynib odpowiedzi cytogenetyczne i molekularne (MR) uzyskiwano znacznie szybciej, a liczba chorych, u których doszło do transformacji do fazy akceleracji lub kryzy blastycznej, była mniejsza niż w grupie leczonych imatynibem. Podobne prawidłowości obserwowano w przebiegu badania ENESTnd. Odsetki uzyskiwanych CCyR i MMR po 4-letniej obserwacji były znamienne większe, a odpowiedzi uzyskiwano istotnie wcześniej u chorych otrzymujących nilotinib. Odsetek chorych, u których doszło do transformacji do fazy akceleracji lub kryzy blastycznej w tej grupie chorych, był istotnie statystycznie mniejszy niż u leczonych imatynibem. W omawianych badaniach (DASISION, ENESTnd, badanie z Hammersmith, CML Study IV, SPIRIT II) pacjenci z redukcją liczby transkryptu BCR/ABL1 do przynajmniej 10% lub mniej po pierwszych 3 miesiącach leczenia TKI mieli większe szanse uzyskania CCyR, MMR, MR<sup>4</sup>, MR<sup>4.5</sup> i uzyskiwano wśród nich większe odsetki przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS), czasu wolnego od progresji (PFS) i całkowitego przeżycia w długotrwałej analizie. Odsetek chorych, którzy po 3 miesiącach uzyskiwali redukcję do 10% lub mniej albo 1% lub mniej w tych badaniach był znamienne wyższy wśród otrzymujących TKI II generacji. W innym badaniu wykazano, że odsetki EFS i PFS u pacjentów z całkowitą odpowiedzią molekularną były znamienne większe w porównaniu z chorymi, którzy osiągnęli CCyR z lub bez MMR.

**Słowa kluczowe:** przewlekła białaczka szpikowa, inhibitory kinaz tyrozynowych II generacji, leczenie pierwszego rzutu, poprawa skuteczności leczenia

*Hematologia 2013; 4, 1: 1–6*

## Abstract

*The results of first-line therapy of chronic myeloid leukemia in chronic phase with second generation tyrosine kinase inhibitors (TKI) are superior to imatinib. In DASISION trial after 3-year follow-up compared to imatinib-treated patients, dasatinib-treated patients: achieved higher rates*

**Adres do korespondencji:** Tomasz Sacha, Katedra Hematologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, ul. Kopernika 17, 31–501 Kraków, tel.: 12 424 76 00, faks: 12 424 74 26, e-mail: sachatom@gmail.com

*of complete cytogenetic responses (CCyR) (after year: 1 and 2) and major molecular responses (MMR) (after year 1, 2, and 3), responses were achieved much faster, had fewer transformations to accelerated/blast phase. The same pattern of response was observed within ENESTnd trial by 48 months with higher rates of cytogenetic and molecular responses (MR), which were achieved faster in nilotinib-treated patients which had fewer transformations to accelerated/blast phase. In DASISION, ENESTnd, Hammersmith study, CML Study IV and SPIRIT II trial patients with BCR/ABL1 reduction to  $\leq 10\%$  after 3 months of TKI therapy had higher rates of CCyR, MMR, MR<sup>4</sup>, MR<sup>4,5</sup> and event-free survival (EFS), progression-free survival (PFS), and overall survival in long-term analysis. Significantly more patients treated with second generation TKI than with imatinib had reduction to  $\leq 10\%$  and to  $\leq 1\%$ . In another clinical trial a better EFS and PFS for patients who achieved a CMR than for those with CCyR irrespective of MMR status was shown.*

**Key words:** chronic myeloid leukemia, second generation tyrosine kinase inhibitors, first line treatment, improvement of therapy results

**Hematologia 2013; 4, 1: 1–6**

## Wprowadzenie

Zadaniem stawianym w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej (CML, *chronic myeloid leukemia*), po rewolucji dokonanej za sprawą wdrożenia już ponad 11 lat temu imatynibu — pierwszego z inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI, *tyrosine kinase inhibitor*), jest maksymalna poprawa skuteczności terapii tego schorzenia i stworzenie szansy na osiągnięcie trwałej remisji wolnej od stosowanego leczenia u jak największej liczby chorych poddanych leczeniu TKI. Doniesienia potwierdzające możliwość utrzymywania się trwałej całkowitej odpowiedzi molekularnej (CMR, *complete molecular response*), mimo odstawienia imatynibu [1], u części chorych pozwalają żywić uzasadnione nadzieje na możliwość całkowitego wyleczenia CML. Droga do osiągnięcia powyższych celów jest stosowanie leków cechujących się jak największą siłą blokowania kinazy tyrozynowej BCR/ABL w komórkach białaczkowych od samego początku choroby.

Poniżej omówiono aktualne wyniki badań wspierających koncepcję stosowania TKI II generacji w leczeniu pierwszego wyboru u chorych na CML w fazie przewlekłej.

## Aktualne wyniki stosowania TKI II generacji jako leczenia pierwszego wyboru CML

Badania kliniczne, w których oceniano wyniki leczenia pierwszego wyboru za pomocą TKI II generacji, wskazują na ich większą skuteczność niż imatynibu. Większa korzyść u pacjentów leczonych TKI II generacji od rozpoznania choroby wyraża się zarówno w wynikach oceny parametrów

będących surogatami odpowiedzi klinicznych, jak w odsetkach uzyskania całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej (CCyR, *complete cytogenetic response*), większej odpowiedzi molekularnej (MMR, *major molecular response*) oraz jeszcze głębszych odpowiedzi molekularnych: MR<sup>4</sup> i MR<sup>4,5</sup> — z odpowiednio 4- lub 4,5-krotną logarytmiczną redukcją ilości transkryptu genu *BCR/ABL1* oraz parametrach dotyczących przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS, *event-free survival*), wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*) oraz przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*). W otwartym, randomizowanym badaniu III fazy DASISION, w którym porównywano wyniki leczenia pierwszego wyboru dazatynibem w dawce 100 mg/dobę z leczeniem imatynibem w dawce 400 mg/dobę odpowiednio u 259 i 260 u chorych na CML w fazie przewlekłej, wykazano większą skuteczność i dobrą tolerancję dazatynibu [2]. W porównaniu z pacjentami leczonymi imatynibem wśród chorych, którzy otrzymywali dazatynib, uzyskano znamienne większy odsetek CCyR po pierwszym (85% v. 73%) i po drugim roku leczenia (85% v. 82%) ( $p = 0,0002$ ) [3]. Prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi molekularnych (MR, *molecular response*) po 3 latach terapii u tych pacjentów było również istotnie większe niż w grupie leczonych imatynibem i wynosiło, odpowiednio, dla MMR: 68% versus 55% ( $p < 0,0001$ ), dla MR<sup>4</sup>: 35% versus 22%, a dla MR<sup>4,5</sup>: 22% versus 12% [4, 5]. U wszystkich pacjentów otrzymujących dazatynib CR i MR uzyskiwano znacznie szybciej niż u chorych leczonych imatynibem. Średni czas do osiągnięcia CCyR wynosił odpowiednio 3,2 i 6,0 miesięcy (wyniki po zakończeniu 2-letniej obserwacji) [3], a średni czas do uzyskania MMR — odpowiednio 14,7 i 29,8 mie-

siąca (wyniki po zakończeniu 3-letniej obserwacji) [5]. Liczba chorych, u których doszło do transformacji do fazy akceleracji lub kryzy blastycznej po zakończeniu 3-letniej obserwacji, była mniejsza w grupie chorych leczonych dazatynibem ( $n = 11$ ) niż wśród leczonych imatynibem ( $n = 16$ ) [5]. Po 3 latach badania uzyskano wysokie odsetki PFS (91% w obu grupach) i OS (94% u otrzymujących dazatynib; 93% u leczonych imatynibem) [4].

Podobne prawidłowości obserwowano w przebiegu badania ENESTnd — otwartego, randomizowanego badania III fazy, w którym porównywano wyniki leczenia nilotynibem w dawce 2 razy 300 mg/dobę ( $n = 282$ ) lub 2 razy 400 mg/dobę ( $n = 281$ ) z leczeniem imatynibem w dawce 400 mg/dobę ( $n = 283$ ), stosowanym jako terapia pierwszego wyboru u chorych na CML w fazie przewlekłej. W przebiegu tego badania odsetki CCyR po 24 miesiącach wynosiły odpowiednio 85%, 87% i 77% [6]. Pierwotnym celem tego badania była jednak ocena odsetka MMR po 12 miesiącach leczenia. Skumulowany odsetek MMR po zakończeniu 48-miesięcznej obserwacji był istotnie statystycznie większy w obu grupach otrzymujących nilotynib niż u chorych leczonych imatynibem i wynosił odpowiednio 76%, 73% i 56%. U chorych leczonych nilotynibem MR uzyskiwano wcześniej, a w każdym z ocenianych punktów czasowych redukcja ilości transkryptu *BCR/ABL1* była istotnie większa. Różnica między odsetkami MMR uzyskanych w grupach leczonych nilotynibem w porównaniu z pacjentami leczonymi imatynibem wynosiła 24–28% po 12 miesiącach i 17–20% po 48 miesiącach terapii. Podobną tendencję obserwowano w odniesieniu do osiąganych  $MR^4$  i  $MR^{4,5}$ . Skumulowane odsetki w grupie otrzymującej nilotynib w dawce 2 razy 300 mg/dobę, w dawce 2 razy 400 mg/dobę i imatynib w dawce 400 mg/dobę dla  $MR^4$  wynosiły odpowiednio 56%, 50%, 32%, a dla  $MR^{4,5}$  — 40%, 37%, 23% po 48 miesiącach obserwacji. Powyższe różnice na korzyść nilotynibu utrzymywały się niezależnie od średniej wartości wskaźnika Sokala obliczonego dla poszczególnych grup chorych. Odsetek chorych, u których doszło do transformacji do fazy akceleracji lub kryzy blastycznej, był największy wśród leczonych imatynibem (4,2%) i istotnie statystycznie większy niż u chorych otrzymujących nilotynib w dawce 2 razy 400 mg/dobę (1,1%) i w dawce 2 razy 300 mg/dobę (0,7%). Różnice w zakresie odsetków progresji korzystne dla pacjentów otrzymujących nilotynib utrzymywały się w analizie wszystkich progresji pojawiających się w trakcie badania, również po zakończeniu leczenia TKI. Po 4 latach obserwacji ryzyko zgonu z powodu

CML było zmniejszone o około 30% w obu grupach otrzymujących nilotynib w stosunku do ryzyka u chorych leczonych imatynibem [7].

### Znaczenie uzyskania wczesnej MR

Jak największa redukcja liczby komórek białaczkowych z genem *BCR/ABL1*, wyrażana jako ilość transkryptu *BCR/ABL1* w ilościowym badaniu reakcji łańcuchowej polimerazy w czasie rzeczywistym (RQ-PCR, *real-time qualitative polymerase chain reaction*) we wczesnym okresie leczenia CML, przynosi chorym wymierne korzyści. Pacjenci, u których doszło do znacznej redukcji ilości transkryptu *BCR/ABL1* ( $\leq 10\%$  po pierwszych 3 miesiącach i  $\leq 1\%$  po 6 miesiącach leczenia imatynibem) mają większe szanse na osiągnięcie CCyR oraz MMR i w znamienne większym odsetku uzyskują 8-letnie EFS, PFS i OS [8]. Optymalna wartość liczby transkryptu dla uzyskania długotrwałej odpowiedzi (EFS, PFS i OS) wyniosła w przytaczanej wyżej analizie 9,54–9,84% po 3 miesiącach i 1,67–1,73% po 6 miesiącach leczenia. W badaniu grupy niemieckiej (CML Study IV) pacjenci leczenia imatynibem, którzy po 3 miesiącach osiągnęli przynajmniej częściową odpowiedź cytogenetyczną (PCyR, *partial cytogenetic response*), korespondującą z ilością transkryptu *BCR/ABL1* około 10% i CCyR po 6 miesiącach, odpowiadającą w przybliżeniu liczbie transkryptu 1%, uzyskiwali większe odsetki 5-letniego PFS i OS (różnice istotne statystycznie) [9]. W badaniu SPIRIT II po 2 latach leczenia dazatynibem u pacjentów, którzy po 3 pierwszych miesiącach leczenia uzyskali redukcję ilości transkryptu *BCR/ABL1* do 10% lub mniej, osiągnęto istotnie większe skumulowane odsetki CCyR, MMR i  $MR^{4,5}$  niż u pacjentów bez takiej redukcji [10].

W badaniu DASISION redukcję liczby transkryptu do równej lub mniejszej niż 10%, po 3 miesiącach terapii, uzyskało 84% chorych leczonych dazatynibem i 64% otrzymujących imatynib (różnica istotna statystycznie). W powyższej grupie chorych redukcję do 1% lub mniej osiągnęło 48% otrzymujących dazatynib i zaledwie 13% leczonych imatynibem. Stopień redukcji liczby transkryptu po 3 miesiącach leczenia dazatynibem istotnie wpływał na skumulowane odsetki  $MR^{4,5}$  uzyskiwane w przebiegu dalszej terapii. Po 3 latach wynosiły one 37,5%, 14% i 2,7%, odpowiednio, w grupach z liczbą transkryptu: równą lub mniejszą niż 1%, większą niż 1% do równej lub mniejszej niż 10% i większą niż 10% po 3 miesiącach leczenia (różnice istotne statystycznie). U chorych leczonych



imatynibem obserwowano podobną zależność (odsetki wynosiły odpowiednio 43,8%, 11,5% i 2,4%), jednak liczba pacjentów osiągających MR<sup>4,5</sup> była znacznie mniejsza niż w grupie otrzymujących dazatynib [11]. Odnotowano także zależność między stopniem redukcji ilości transkryptu *BCR/ABL1* po 3 miesiącach leczenia a odsetkami PFS i OS po 3 latach obserwacji. Odsetki PFS po 36 miesiącach leczenia dazatynibem różniły się istotnie zależnie od redukcji ilości transkryptu *BCR/ABL1* po 3 miesiącach terapii do równej lub mniejszej niż 10% lub większej niż 10%, i wynosiły 94% *versus* 68,2%, a odsetki OS wynosiły odpowiednio 96,5% *versus* 85,9% (różnice istotne statystycznie). Zależność w grupie leczonych imatynibem była taka sama — odnotowano istotne statystycznie różnice w zakresie PFS i OS zależnie od uzyskanej redukcji ilości transkryptu *BCR/ABL1* do równej lub mniejszej niż 10% lub większej niż 10% po 3 miesiącach terapii. Podobna analiza przeprowadzona po 6 miesiącach leczenia TKI także wykazała opisaną wyżej zależność. Istotnie większe odsetki PFS i OS po 3 latach obserwacji w badaniu uzyskiwali chorzy z redukcją liczby transkryptu do 10% lub mniej w porównaniu z chorymi z redukcją do więcej niż 10%. Odsetki PFS u leczonych dazatynibem wynosiły, zależnie od stopnia redukcji, 90,7% *versus* 66,2%, a odsetki OS — 97,8% *versus* 84%. U pacjentów, u których nie doszło do redukcji liczby transkryptu do 10% lub mniej po 3 miesiącach terapii, stwierdzono większe ryzyko transformacji do fazy akceleracji lub kryzy blastycznej. Doszło do niej w tej grupie u 13,5% chorych otrzymujących dazatynib i 12,9% leczonych imatynibem. U chorych z redukcją liczby transkryptu poniżej lub równej 10% odsetki transformacji były istotnie statystycznie mniejsze i wynosiły 3,0% i 2,6% u chorych otrzymujących odpowiednio dazatynib i imatynib. Podobna zależność dotycząca obu leków wystąpiła w analizie wpływu stopnia redukcji liczby transkryptu po 6 miesiącach terapii na częstość transformacji CML. Należy podkreślić, że odnotowany w tym badaniu odsetek OS po transformacji do fazy akceleracji lub kryzy blastycznej w 3-letniej obserwacji był niewielki i wynosił 13–18% [11].

W badaniu ENESTnd redukcję liczby transkryptu do 10% lub mniej po 3 miesiącach terapii uzyskało 90,7% chorych leczonych nilotynibem i 66,7% otrzymujących imatynib (różnica istotna statystycznie). Redukcję do równej lub mniejszej niż 1% w powyższej grupie osiągnęło 56,2% chorych otrzymujących nilotynib i tylko 16,3% leczonych imatynibem. Stopień redukcji liczby transkryptu po 3 miesiącach leczenia nilotynibem

istotnie wpływał na skumulowane odsetki MMR uzyskiwanych w przebiegu dalszego leczenia. Po 2 latach wynosiły one 89%, 67% i 29% odpowiednio w grupach z liczbą transkryptu: mniejszą lub równą 1%, większą niż 1% do mniejszej lub równej 10% i większą niż 10% (różnice istotne statystycznie). Szansa na uzyskanie MR<sup>4,5</sup> w okresie 48-miesięcznej obserwacji była niewielka u chorych, którzy nie uzyskali redukcji liczby transkryptu do 10% lub mniej po 3 miesiącach terapii, i wynosiła 4% u leczonych nilotynibem i 5% wśród otrzymujących imatynib. U pacjentów leczonych nilotynibem z redukcją mniejszą lub równą 1% lub większą niż 1% do mniejszej lub równej 10%, częstość odpowiedzi MR<sup>4,5</sup> była istotnie większa i wynosiła odpowiednio 58% i 28% [5]. Odsetki PFS po 48 miesiącach leczenia nilotynibem różniły się istotnie zależnie od redukcji liczby transkryptu po 3 miesiącach terapii do mniejszej lub równej 10% lub większej niż 10% i wynosiły 95,2% i 82,9%, a odsetki OS w tych grupach pacjentów wynosiły odpowiednio 96,7% i 86,7% (różnice istotne statystycznie). Wśród pacjentów, którzy nie uzyskali redukcji liczby transkryptu do wartości 10% lub mniej po pierwszych 3 miesiącach leczenia, większą szansę na zmniejszenie liczby transkryptu poniżej tego poziomu po 6 miesiącach terapii mieli chorzy otrzymujący nilotynib (79,2%) niż przyjmujący imatynib (54,5%). W grupie tej do progresji choroby do fazy akceleracji lub kryzy blastycznej częściej dochodziło u leczonych imatynibem (15,9%) niż u leczonych nilotynibem (8,3%).

### Znaczenie głębokości MR

Osiągnięcie CCyR i MMR w pierwszych 12 miesiącach leczenia TKI zmniejsza do bardzo niewielkiego ryzyko progresji choroby w długotrwałej obserwacji [12–18]. U chorych, którzy uzyskali MMR, długotrwałe utrzymuje się osiągnięta CCyR [19–22]. Ponadto u żadnego z pacjentów, którzy uzyskali MMR w ciągu pierwszych 12 miesięcy leczenia imatynibem, w ramach badania IRIS (*International Randomized Study of Interferon vs STI571*), CML nie uległa progresji do fazy akceleracji lub kryzy blastycznej w ciągu 8-letniej obserwacji [18]. Wyniki wielu badań oceniających długotrwałe wyniki leczenia CML wskazują, że osiągnięcie CCyR i MMR jak najszybciej i u jak największego odsetka pacjentów jest bardzo ważnym celem leczenia [15, 16]. Niedawno opublikowano wyniki analizy, która jako pierwsza podkreśla znaczenie uzyskania CMR w przebiegu leczenia TKI [23]. Analizą objęto 266 kolejnych chorych roz-

poczynających leczenie imatynibem CML w fazie przewlekłej. Całkowitą odpowiedź molekularną definiowano jako niewykrywalny produkt genu *BCR/ABL1* w dwóch kolejnych badaniach RQ-PCR o czułości wyższej lub równej 4,5 log, wykonanych w odstępie około 2 miesięcy. Średni czas obserwacji wynosił 43,3 miesiąca. Całkowitą odpowiedź cytogenetyczną uzyskało 233 (87,6%) chorych. Spośród nich 35 (13%) osiągnęło CCyR bez MMR, 133 (50%) uzyskało CCyR z MMR bez CMR, a 65 (24%) osiągnęło CCyR, MMR i CMR. Średni czas do uzyskania CMR wynosił 32,7 miesiąca. Prawdopodobieństwo pozostawania w CMR po 2 latach obserwacji wynosiło 68%. Wykazano, że odsetki EFS i PFS u pacjentów, którzy osiągnęli CMR, były znamienne większe niż u chorych, którzy osiągnęli CCyR z lub bez MMR. Odsetki EFS u chorych, którzy uzyskali CMR, CCyR z MMR i CCyR bez MMR, wynosiły odpowiednio 95,2%, 64,7% i 27,7% ( $p = 0,00124$ ), natomiast odsetki PFS w tych grupach wynosiły odpowiednio: 98,4%, 82,3% i 56% ( $p = 0,0335$ ). Nie odnotowano różnic w zakresie odsetków OS między ocenianymi trzema grupami. Wyniki powyższego badania wskazują, że po uzyskaniu CCyR w trakcie leczenia imatynibem osiągnięcie MMR i dalszej, jeszcze głębszej MR pozwala na uzyskanie lepszych EFS i PFS. Pacjenci uzyskujący CMR stanowią grupę o najlepszym rokowaniu [23].

### **Dodatkowe argumenty za stosowaniem jak najsilniejszego leku od początku terapii**

Za jak najszybszą eliminacją komórek należących do patologicznego, białaczkowego klonu przemawiają wyniki wielu badań poświęconych mechanizmom oporności na TKI. Wskazuje się, na przykład, że w trakcie rozwoju CML (choć może to dotyczyć każdego nowotworu) w organizmie może dojść do wytworzenia stanu równowagi między proliferacją komórek nowotworowych a ich eliminacją przez układ immunologiczny. Pojawienie się oporności, na przykład skutek niedostatecznego hamowania kinazy BCR/ABL spowodowanego wystąpieniem, między innymi, mutacji domeny kinazy *ABL*, sprawia, że nowotwór „ucieka” spod kontroli układu immunologicznego. Ryzyko wystąpienia tego zjawiska i progresji choroby zwiększa się wraz z liczbą komórek nowotworowych i czasem ich przeżycia nieograniczonego odpowiednio silnym leczeniem [24]. Czynniki nasilającymi proces mutagenezy i aktywnie przyczyniającymi się do

powstania tak zwanej niestabilności genomowej w przebiegu CML są wolne rodniki tlenowe (ROS, *reactive oxygen species*) [25]. Zaobserwowano, że wywołują one pojawianie się nowych zaburzeń chromosomowych, mutacji genu *ABL* i zmianę ekspresji wielu genów, co wiedzie do progresji choroby [26]. Jak najsilniejsze zablokowanie aktywności kinazy BCR/ABL znacznie obniża ryzyko wystąpienia niestabilności genetycznej. Biorąc pod uwagę udział różnych mechanizmów w progresji CML (m.in. zaangażowanie kinaz tyrozynowych z rodziny SRC) w procesie wyboru najodpowiedniejszego leku, którego zadaniem będzie nie tylko jak najszybsza eliminacja komórek białaczkowych oraz uzyskanie jak najgłębszej MR, ale także jak najsukursze zapobieganie progresji choroby, należy się kierować kilkoma przesłankami. Należą do nich między innymi: siła działania blokującego kinazę BCR/ABL w badaniach *in vitro* (największa w przypadku dazatynibu), blokowanie dodatkowych dróg przekazywania sygnału (co jest szczególnie istotne w obliczu przewidywanej progresji), efektywne stężenie leku osiągnięte w surowicy (na co istotnie wpływają: sposób dawkowania, stopień stosowania się pacjentów do zaleceń dotyczących przyjmowania leku i indywidualne różnice metabolizmu), długoterminowe efekty leczenia oceniane na podstawie wyników badań klinicznych (EFS, PFS i OS), jak również profil tolerancji determinujący między innymi odsetki i częstość odstawień leku wpływających na skuteczność terapii.

Uzyskanie głębokiej MR (MR<sup>4,5</sup>) nabiera szczególnego znaczenia, gdyż stanowi ona jedno z kluczowych kryteriów kwalifikujących chorych na CML do badań klinicznych oceniających szansę na uzyskanie trwałych remisji wolnych od leczenia po odstawieniu TKI. Wyniki badania STIM (*Stop Imatinib*) wskazują, że istnieje grupa chorych, u których CMR utrzymuje się, mimo odstawienia imatynibu. Przypuszczalnie zastosowanie TKI II generacji w leczeniu pierwszego wyboru powiększy w przyszłości grupę chorych kwalifikujących się do tego typu badań, jak również odsetek pacjentów, którzy w przebiegu tych prób klinicznych uzyskają trwałą odpowiedź, wolną od leczenia. Wyniki badań klinicznych oceniających skuteczność TKI II generacji, stosowanych jako leczenie pierwszego wyboru, jednoznacznie wspierają koncepcję jak największej i jak najszybszej redukcji liczby komórek białaczkowych we wczesnej fazie leczenia CML jako metody zapewniającej najlepsze rezultaty terapii i stwarzającej szansę na dalszą poprawę rokowania, a nawet na wyleczenie tego schorzenia drogą farmakoterapii.

## Piśmiennictwo

1. Mahon FX., Réa D., Guilhot J. i wsp. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre stop imatinib (sTiM) trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11: 1029–1035.
2. 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.
3. Kantarjian H.M., Shah N.P., Cortes J.E. i wsp. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood* 2012; 119: 1123–1129.
4. Hochhaus A., Shah N.P., Cortes J.E. i wsp. Dasatinib versus imatinib (IM) in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP): DASISION 3-year follow-up. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: abstrakt 6504.
5. Hochhaus A., Boque C., Garelik M.B. i wsp. Molecular response kinetics and bcr-abl reductions in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) receiving dasatinib vs imatinib: DASISION 3-year follow-up. *Haematologica* 2012; 97: abstrakt 0192.
6. Hochhaus A., Saglio G., le Coutre P. i wsp. Superior efficacy of nilotinib compared with imatinib in newly-diagnosed patients with chronic myeloid leukemia in chronic (CML-CP): ENESTnd minimum 24-month follow-up. *Hematologica* 2011; 96: abstrakt 0484.
7. Hochhaus A., Hughes T.P., Saglio G. i wsp. Outcome of patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) based on early molecular response and factors associated with early response: 4-year follow-up data from ENESTnd (evaluating nilotinib efficacy and safety in clinical trials newly diagnosed patients). *Blood* 2012; 120: abstrakt 0167.
8. Marin D., Hedgley C., Clark R.E. i wsp. Predictive value of early molecular response in patients with chronic myeloid leukemia treated with first-line dasatinib. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30: 232–238.
9. Hanfstein B., Mueller M.C., Hehlmann R. i wsp. Early molecular and cytogenetic response is predictive for long-term progression-free and overall survival in chronic myeloid leukemia (CML). *Leukemia* 2012; 26: 2096–2102.
10. Marin D., Hedgley C., Clark R.E. i wsp. Brief report Predictive value of early molecular response in patients with chronic myeloid leukemia treated with first-line dasatinib. *Blood* 2012; 120: 291–294.
11. Saglio G. i wsp. Early response (molecular and cytogenetic) and long-term outcomes in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP): exploratory analysis of DASISION 3-year data. *Blood* 2012; 120: abstrakt 1675.
12. 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.
13. Druker B.J., Guilhot F., O'Brien S.G. i wsp. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 2408–2417.
14. de Lavallade H., Apperley J.F., Khorashad J.S. i wsp. Imatinib for newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia: incidence of sustained responses in an intention-to-treat analysis. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 3358–3363.
15. Hochhaus A., O'Brien S.G., Guilhot F. i wsp. Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2009; 23: 1054–1061.
16. Quintas-Cardama A., Kantarjian H., Jones D. i wsp. Delayed achievement of cytogenetic and molecular response is associated with increased risk of progression among patients with chronic myeloid leukemia in early chronic phase receiving high-dose or standard-dose imatinib therapy. *Blood* 2009; 113: 6315–6321.
17. Roy L., Guilhot J., Krahnke T. i wsp. Survival advantage from imatinib compared with the combination interferon-alpha plus cytarabine in chronic-phase chronic myelogenous leukemia: historical comparison between two phase 3 trials. *Blood* 2006; 108: 1478–1484.
18. Deininger M., O'Brien S.G., Guilhot F. i wsp. International Randomized Study of Interferon Vs STI571 (IRIS) 8-year follow up: sustained survival and low risk for progression or events in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib. *Blood* 2009; 114: abstrakt 462.
19. Cortes J., Talpaz M., O'Brien S. i wsp. Molecular responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase treated with imatinib mesylate. *Clin. Cancer Res.* 2005; 11: 3425–3432.
20. Iacobucci L., Saglio G., Rosti G. i wsp. Achieving a major molecular response at the time of a complete cytogenetic response (CCgR) predicts a better duration of CCgR in imatinib-treated chronic myeloid leukemia patients. *Clin. Cancer Res.* 2006; 12: 3037–3042.
21. Press R.D., Love Z., Tronnes A.A. i wsp. BCR-ABL mRNA levels at and after the time of a complete cytogenetic response (CCR) predict the duration of CCR in imatinib mesylate-treated patients with CML. *Blood* 2006; 107: 4250–4256.
22. Paschka P., Muller M.C., Merx K. i wsp. Molecular monitoring of response to imatinib (Glivec) in CML patients pretreated with interferon alpha: low levels of residual disease are associated with continuous remission. *Leukemia* 2003; 17: 1687–1694.
23. Etienne G., Nicolini E., Dulucq S. i wsp. Achieving a complete molecular remission under imatinib therapy is associated with a better outcome in chronic phase chronic myeloid leukaemia patients on imatinib frontline therapy. *Blood* 2012; 120: abstrakt 3754.
24. Dunn G.P., Old L.J., Schreiber R.D. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity* 2004; 21: 137–148.
25. Koptyra M., Falinski R., Nowicki M.O. i wsp. BCR/ABL kinase induces self-mutagenesis via reactive oxygen species to encode imatinib resistance. *Blood* 2006; 108: 319–327.
26. Sawyers C.L., McLaughlin J., Witte O.N. i wsp. Genetic requirement for Ras in the transformation of fibroblasts and hematopoietic cells by the BCR-ABL oncogene. *J. Exp. Med.* 1995; 181: 307–313.