

# Wydłużenie przeżycia u chorej na przewlekłą białaczkę szpikową w fazie kryzy blastycznej leczonej ponatynibem

## Prolongation of survival in a patient with chronic myeloid leukemia in blast phase treated with ponatinib

Elżbieta Szczepanek, Beata Piątkowska-Jakubas, Tomasz Sacha

Katedra i Klinika Hematologii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków

Przedrukowano z: *Hematologia* 2021

### Streszczenie

Przewlekła białaczka szpikowa (PBSz) jest nowotworem mieloproliferacyjnym związanym z obecnością chromosomu Philadelphia  $t(9;22)(q34;q11)$  i genu fuzyjnego *BCR-ABL1*, rozpoznawanym najczęściej (w 98% przypadków) w fazie przewlekłej (CP, chronic phase). Bez leczenia faza przewlekła przechodzi w fazę akceleracji (AP, accelerated phase) lub w fazę kryzy blastycznej (BP, blast phase). Wprowadzenie do leczenia inhibitorów kinaz tyrozynowych (IKT) znacznie zmniejszyło ryzyko progresji do fazy kryzy blastycznej, która mimo ich zastosowania nadal jest obciążona bardzo złym rokowaniem i krótkim, sięgającym kilkunastu miesięcy przeżyciem. Przedstawiony opis dotyczy pacjentki leczonej przez kilka lat hydroksykarbamidem z powodu rozpoznanej nadpłytkowości samoistnej (ET, essential thrombocythemia). Przeprowadzona diagnostyka w chwili progresji choroby do zaostrzenia blastycznego ujawniła występowanie genu *BCR-ABL1* i pozwoliła na ustalenie rozpoznania PBSz w fazie BP. Wdrożone leczenie przy pomocy dazatynibu w skojarzeniu z chemioterapią, a następnie ponatynibem umożliwiło uzyskanie drugiej fazy przewlekłej i przeprowadzenie allogenicznej transplantacji komórek krwiotwórczych (allo-HSCT). Pacjentka zmarła wskutek powikłań po allo-HSCT. Leczenie ponatynibem poprawiło jakość życia chorej, doprowadziło do uzyskania większej odpowiedzi molekularnej, umożliwiło wykonanie allo-HSCT i wydłużyło przeżycie pacjentki.

**Słowa kluczowe:** ponatynib, przewlekła białaczka szpikowa, faza blastyczna, przeżycie

*Hematologia* 2021; 12, supl. A: A12–A17

### Abstract

Chronic myeloid leukemia (CML) is a myeloproliferative disorder associated with the Philadelphia chromosome  $t(9;22)(q34;q11)$  and the *BCR-ABL1* fusion gene, mostly diagnosed in a chronic phase (CP). Without treatment, chronic phase CML inevitably progresses to accelerated phase (AP) or blast phase (BP). 2% of patients are initially diagnosed with CML in AP or BP. However treatment with tyrosine kinase inhibitors (TKIs) has dramatically reduced the rate of progression to blast crisis, Blast phase is still associated with poor prognosis with the median survival length

**Adres do korespondencji:** Elżbieta Szczepanek, Katedra i Klinika Hematologii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, ul. Kopernika 17, 31–501 Kraków, tel.: (12) 424 76 00, faks: (12) 424 7426, e-mail: elzbieta.szczepanek94@gmail.com

*of several months. We present a case of a female patient who was initially diagnosed with essential thrombocythemia (ET) treated with hydroxycarbamide. Diagnostic process performed at the time of progression to BP revealed the presence of BCR-ABL1 gene and the BP-CML diagnosis was made. Treatment with dasatinib in combination with chemotherapy followed by ponatinib therapy resulted in the achievement of the second CP and allogenic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) was performed. Patient died due to the complications after allo-HSCT procedure. Treatment with ponatinib improved patient's quality of life, improved molecular response, prepared patient to allo-HSCT procedure and extended the patient's survival.*

**Key words:** ponatinib, chronic myeloid leukemia, blast phase, survival

*Hematologia 2021; 12, suppl. A: A12–A17*

## Wstęp

Przewlekła białaczka szpikowa (PBSz) jest jedną z najlepiej poznanych nowotworowych chorób układu krwiotwórczego wywołaną nabytym zaburzeniem cyto-genetycznym doprowadzającym do powstania nieprawidłowego chromosomu 22 pary (chromosom Philadelphia) oraz genu fuzyjnego BCR-ABL1 [1]. Prognozy dotyczące rokowania w PBSz znacznie polepszyły się wraz z wdrożeniem do leczenia inhibitorów kinaz tyrozynowych (IKT), które zrównały przeżycie chorych na PBSz z porównywalną zdrową populacją i istotnie zmniejszyły częstość występowania przełomów blastycznych (BC, *blast crisis*). Częstość ich występowania szacuje się na 0,7% do 4,5% i jest największa w pierwszym roku od rozpoznania PBSz [2, 3]. Możliwości leczenia fazy kryzy blastycznej (BP, *blast phase*) w zależności od jej typu obejmują: stosowanie inhibitorów kinaz tyrozynowych zwykle w leczeniu skojarzonym z chemioterapią, podawanie homoharringtoniny lub leczenie eksperymentalne. Allogeniczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych szpiku (allo-HSCT) nie jest zalecane w aktywnej BP; procedurę wykonuje się po odzyskaniu fazy przewlekłej PBSz [4]. Przedstawiony opis dotyczy chorej z pierwotnie rozpoznaną nadpłytkowością samoistną (ET, *essential thrombocythemia*), u której doszło do zaostrzenia blastycznego zdiagnozowanego jako kryza blastyczna w przebiegu PBSz. Wdrożenie ponatynibu krótko po rozpoznaniu BC wydłużyło przeżycie pacjentki i poprawiło jego jakość.

## Opis przypadku

Nadpłytkowość samoistną rozpoznano u 58-letniej chorej w 2012 roku na podstawie badań morfologii, w której liczba płytek krwi przekraczała 2 mln/ $\mu$ l, punkcji i trepanobiopsji szpiku. W badaniu cyto-genetycznym nie uzyskano podziałów komórkowych. Nie wykryto mutacji genu JAK2,

nie wykonano wówczas badania molekularnego w kierunku obecności genu BCR-ABL1. W badaniu palpacyjnym i w badaniach obrazowych nie stwierdzono powiększenia wątroby lub śledziony. Przy pomocy wdrożonego leczenia hydroksykarbamidem uzyskano redukcję i stabilizację liczby płytek krwi w granicach 500–700 tys./ $\mu$ l oraz normalizację pozostałych parametrów krwi obwodowej, które włącznie z leukogramem pozostawały w normie aż do lutego 2016 roku. W wykonanej wówczas z powodu gorszego samopoczucia (osłabienia, uogólnionych umiarkowanych dolegliwości bólowych kości) morfologii krwi obwodowej stwierdzono leukocytozę (60 000/ $\mu$ l) z odsetkiem blastów 80%.

Wykonane badania diagnostyczne (biopsja aspiracyjna i trepanobiopsja szpiku, badanie immunofenotypowe, cyto-genetyczne i molekularne) pozwoliły na ustalenie rozpoznania kryzy blastycznej o typie mieloblastycznym w przebiegu PBSz. Nie wykryto dodatkowych aberracji chromosomowych poza chromosomem Philadelphia w badaniu kariotypu ani mutacji domeny kinazy ABL (z T315I włącznie) w sekwencjonowaniu Sangera. Rozpoczęto leczenie dazatynibem, początkowo w dawce 100 mg/d, po kilku dniach 140 mg/d w skojarzeniu z chemioterapią [arabinozydem cytozyny w dawce 100 mg/d dożylnie (i.v., *intravenous*) przez kilka dni], a po uzyskaniu cytoredukcji wdrożono chemioterapię indukcyjną według schematu 3 + 7 (daunorubicyna + Ara-C). Jednocześnie wykonano typowanie ludzkich antygenów leukocytarnych (HLA, *human leukocyte antigens*) siostry pacjentki, która okazała się w pełni zgodna. Wobec ograniczonej skuteczności podanego leczenia (uzyskano redukcję nacieku blastycznego w szpiku do 20%) podjęto decyzję o wdrożeniu leczenia ponatynibem 11 marca 2016 roku. Lek uzyskano w ramach programu darowizn i wdrożono w dawce 45 mg/d u chorej bez całkowitej odpowiedzi hematologicznej (CHR, *complete haematologic response*) z 62% mieloblastów w leukogramie. W przebiegu

leczenia ponatynibem doszło do niedokrwistości, małopłytkowości i neutropenii III/IV stopnia według *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) wymagających przetoczeń koncentratów krwinek czerwonych (KKCz) i płytkowych (KKP) oraz hospitalizacji z powodu gorączki neutropenicznej z grzybicą śluzówek i płuc w jej przebiegu. Po miesiącu terapii uzyskano redukcję odsetka mieloblastów we krwi obwodowej do 20%. Z powodu znacznej toksyczności hematologicznej zredukowano dawkę ponatynibu do dawki 22,5 mg/d. Po dwóch miesiącach od rozpoczęcia leczenia ponatynibem rozpoczęto mobilizację komórek krwiotwórczych u rodzinnej dawczyni, która po pierwszej dawce G-CSF przerwała jego przyjmowanie z powodu pogorszenia samopoczucia i odmówiła kontynuacji procedury pobierania materiału do allogenicznej transplantacji komórek krwiotwórczych (allo-HSCT). Wobec powyższego rozpoczęto poszukiwanie dawcy niespokrewnionego. W ciągu pięciu miesięcy terapii ponatynibem pacjentka pozostawała w stanie ogólnym dobrym, z dobrym samopoczuciem, bez innych (poza hematologicznymi) objawów toksyczności leczenia. W tym okresie kilkakrotnie wymagała przetoczeń KKCz i KKP oraz leczenia grzybicy układukowej. W chwili przyjęcia na Oddział Przeszczepiania Szpiku pacjentka była w stanie ogólnym dobrym, z głęboką pancytopenią we krwi obwodowej, z objawami mikroangiopatii hemolitycznej, bez remisji choroby (w badaniu morfologicznym i immunofenotypowym hipoplastycznego szpiku stwierdzono 23% naciek blastyczny), bez zajęcia ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w przebiegu PBSz. Wobec oporności na stosowane uprzednio leczenie i dobry stan ogólny chorej zdecydowano o podaniu kondycjonowania przy użyciu busulfanu i fludarabiny (Bu3Flu), po którym podano komórki hematopoetyczne pobrane z krwi obwodowej zgodnego w układzie HLA dawcy niespokrewnionego i zastosowano profilaktykę aGvHD cyklosporyną A od pierwszego dnia po transplantacji. Pacjentka została wypisana do domu w 20. dobie po przeszczepieniu bez objawów choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD, *graft-versus-host disease*). Wobec nadal utrzymującej się wysokiej liczby transkryptu BCR-ABL1 (27% [IS]) w badaniu ilościowej polimerazowej reakcji łańcuchowej w czasie rzeczywistym (RQ-PCR, *real-time quantitative polymerase chain reaction*) wykonanym po miesiącu od transplantacji, zaprzestano leczenia immunosupresyjnego i wdrożono ponatynib w dawce 30 mg/d. Po dwóch tygodniach pacjentka

wymagała hospitalizacji z powodu nasilonych zmian skórnych (100% zajętej powierzchni) o charakterze łuski na skórze interpretowanych jako wyraz ostrej GvHD oraz opisywanego działania ubocznego leczenia ponatynibem. Zastosowano sterydoterapię, uzyskując ustąpienie zmian. Z powodu wykrytej reaktywacji cytomegalowirusa (CMV, *cytomegalovirus*) stosowano foscarnet, a następnie gancyklowir. Po miesiącu leczenia ponatynibem w dawce 30 mg/d uzyskano redukcję liczby transkryptu BCR-ABL1 do 0,17% [IS], a po kolejnych 4 tygodniach leczenia dawką 45 mg/d uzyskano większą odpowiedź molekularną (MMR, *major molecular response*; RQ-PCR: 0,06% [IS]), która została utracona po 4 miesiącach. W międzyczasie prowadzono profilaktykę białaczki OUN. Z powodu utraty MMR oraz całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej (CCyR, *complete cytogenetic response*) zdecydowano o rozpoczęciu leczenia hipometylującego przy pomocy 5-azacytydyny oraz o kontynuacji podawania ponatynibu w dawce 15 mg/d. Po trzech cyklach leczenia skojarzonego odzyskano MMR (RQ-PCR: 0,02% [IS]), która trwała miesiąc. Wobec ponownej utraty MMR i CCyR (w badaniu kariotypu nie wykryto dodatkowych aberracji cytogenetycznych poza chromosomem Philadelphia) zdecydowano o odstawieniu ponatynibu i podaniu infuzji limfocytów dawcy (DLI, *donor leukocyte infusion*). Zabieg przeprowadzono dwukrotnie, uzyskując ponownie osiągnięcie CCyR bez MMR (RQ-PCR: 0,65%). Po kolejnym miesiącu u pacjentki doszło do rozwoju znacznego nasilenia zespołu Sjogrena jako objawu GvHD, jednocześnie w badaniu pozytronowej tomografii emisyjnej (PET-CT, *positron emission tomography computed tomography*) stwierdzono liczne ogniska wznowy pozaszpikowej PBSz w kościach. Pacjentka zmarła po 25 miesiącach od rozpoznania kryzy blastycznej PBSz i wdrożenia ponatynibu i po 20 miesiącach od wykonanej allo-HSCT z powodu progresji choroby i licznych powikłań po allogenicznym przeszczepieniu komórek krwiotwórczych.

## Dyskusja

Mimo wdrożenia do leczenia przewlekłej białaczki szpikowej już ponad 20 lat temu inhibitorów kinaz tyrozynowych wyniki leczenia i rokowanie w BP są nadal złe, a średnie całkowite przeżycie wynosi 6–12 miesięcy [5–8]. Najbardziej optymalnym postępowaniem jest wciąż niedopuszczenie do zaistnienia kryzy blastycznej poprzez odpowiednie, prowadzone zgodnie z zaleceniami leczenie. W opisanym powyżej przypadku pa-

cientka z rozpoznaniem ET przez kilka lat leczona była hydroksykarbamidem, co doprowadziło do utrzymującej się CHR. Po 4 latach stan pacjentki nagle pogorszył się i rozpoznano BP PBSz. Możliwość pojawienia się zaostrzenia blastycznego w przebiegu zaburzeń mieloproliferacyjnych, w tym ET, jest dobrze udokumentowana. Najczęściej zaostrzenie takie obserwuje się w pierwotnym włóknieniu szpiku (PMF, *primary myelofibrosis*), następnie w czerwonicy prawdziwej (PV, *polycythemia vera*) i na końcu w ET. Różne czynniki mogą mieć wpływ na ewolucję białaczkową w tych jednostkach chorobowych: zaawansowany wiek pacjenta, leukocytoza, terapie mielosupresyjne, nieprawidłowości cytogenetyczne i zwiększona liczba mutacji w genach związanych z nowotworami mieloproliferacyjnymi [9, 10]. W opisywanym przypadku choroba klinicznie manifestowała się znacznie zwiększoną liczbą PLT (ponad 2 mln/ $\mu$ l) oraz nieznaczną leukocytozą (15 000/ $\mu$ l), bez organomegalii (także w badaniach obrazowych). W chwili diagnozy ET nie wykonano badania cytogenetycznego ani molekularnego, co uniemożliwia odpowiedź na pytanie, czy już w chwili rozpoznania była to choroba mieloproliferacyjna w postaci PBSz, czy doszło do ewolucji genetycznej i pojawienia się aberracji BCR-ABL1 w przebiegu leczenia hydroksymocznikiem. Imatynib, dazatynib, bosutynib i ponatinib są inhibitorami kinaz tyrozynowych zarejestrowanymi w leczeniu BP PBSz.

Wyniki pięciu badań dotyczących 484 pacjentów w BP leczonych imatynibem (w tym 50 z kryzą limfoblastyczną) wykazały hematologiczną remisję w 50–70% (70% w limfoblastycznej BC), CCyR stwierdzono w 12–17%, roczne przeżycie wyniosło 22–36%, a średnie przeżycie — 6,5–10 miesięcy [11–15]. W trzech badaniach dotyczących 400 pacjentów w BP leczonych dazatynibem, którzy byli leczeni poprzednio imatynibem, w tym 119 z kryzą limfoblastyczną, wykazano możliwość osiągnięcia CHR u 33–61% pacjentów, a większej odpowiedzi cytogenetycznej (MCyR, *major cytogenetic response*) u 35–56% chorych, roczne przeżycie uzyskano u 42–50%, a 2-letnie u 20–30% leczonych, średnia długość przeżycia wyniosła 8–11 miesięcy [16–18].

Dwa badania przeprowadzono u 169 pacjentów leczonych nilotynibem w fazie BP (z czego u 40 z kryzą limfoblastyczną). Całkowitą odpowiedź hematologiczną uzyskana w 60%, MCyR u 38% pacjentów z mieloblastyczną BC i u 52% pacjentów z limfoblastyczną, roczne przeżycie uzyskało 42% chorych, a 2-letnie — 27%, średnie przeżycie wyniosło 10 miesięcy [19, 20]. Nilotynib nie został zarejestrowany do leczenia BP. Przeżywalność

w kryzisie blastycznej poprawiła się w erze leczenia IKT, jednak osiągnięte średnie przeżycia są wciąż niezadowolające i trwają krócej niż 1 rok [21].

Bosutynib w analizie 48 przypadków pacjentów będących w BP wykazywał większą aktywność od imatynibu, podobną do dazatynibu i nilotynibu (CCyR, MMR uzyskano odpowiednio u 29% i 28%, przeżycie wolne od progresji wyniosło 7,8 miesięcy) [22, 23]. Ponatynib jest jedynym inhibitorem skutecznym w BP u pacjentów z mutacją T315I [24].

Wyniki badania drugiej fazy przeprowadzonego u 449 pacjentów, w tym 62 w BP, wykazały, że po 6 miesiącach CyCR osiągnięto u 18% pacjentów [25]. W badaniu drugiej fazy nad skutecznością ponatynibu w białaczkach z chromosomem Ph (PACE), obliczony średni czas trwałej odpowiedzi hematologicznej w 12. miesiącu wynosił 42%. Całkowite roczne przeżycie uzyskano u 29% chorych, pacjenci przeżywali średnio 7 miesięcy, nie udokumentowano natomiast danych na temat uzyskania MMR [25].

U opisywanej pacjentki ponatynib zastosowano po krótkotrwałym leczeniu dazatynibem w skojarzeniu z intensywną chemioterapią indukcyjną, która okazała się nieskuteczna. Ponatynib podawany w dawce 45 mg/d wywołał pancytopenię III/IV stopnia według WHO CTCAE, która spowodowała konieczność redukcji dawki. Dzięki ścisłemu nadzorowi i stosowaniu terapii wspomagającej, leczenie ponatynibem doprowadziło do ustabilizowania choroby i umożliwiło przeprowadzenie allogenicznej transplantacji od dawcy niespokrewnionego w terminie o 3 miesiące późniejszym niż pierwotnie zaplanowano z powodów rodzinnych. Zalecenia European Leukemia Net (ELN) nie rekomendują przeprowadzenia allo-HSCT w sytuacji aktywnej kryzisy blastycznej PBSz [4, 26]. W opisywanym przypadku zabieg przeprowadzono wprawdzie w fazie przewlekłej, jednak u chorej nie uzyskano przed nim CHR i był on obciążony bardzo wysokim ryzykiem niepowodzenia. Wobec utrzymującej się wysokiej liczby transkryptu BCR-ABL1 po przeszczepieniu zdecydowano o odstawieniu leczenia immunosupresyjnego i powrocie do stosowania ponatynibu. Po dwóch miesiącach leczenia uzyskano przejściowo MMR, jednak jednocześnie doszło do znacznego nasilenia choroby GvHD. Ostatecznie choroba powróciła i kolejny raz udało się uzyskać CCyR przy użyciu 5 azacytydyny stosowanej w skojarzeniu z ponatynibem, jednak była to odpowiedź krótkotrwała.

Mimo różnych metod leczenia zastosowanego u chorej z allogeniczną transplantacją komórek

krwiotwórczych i DLI włącznie, wydaje się, że relatywnie długi okres przeżycia od rozpoznania kryzy blastycznej i stosunkowo dobrą jakość życia w okresach pomiędzy hospitalizacjami uzyskano głównie dzięki zastosowaniu ponatynibu. Jego potencjał wyraził się między innymi w możliwości uzyskania znacznej redukcji wielkości klonu białaczkowego, której ekwiwalentem była osiągnięta większa odpowiedź molekularna w najbardziej zaawansowanej i odpornej na leczenie BP PBSz.

### Źródło finansowania

Artykuł zamówiony przez firmę Angelini.

### Piśmiennictwo

- Johansson B, Fioretos T, Mitelman F. Cytogenetic and molecular genetic evolution of chronic myeloid leukemia. *Acta Haematol.* 2002; 107(2): 76–94, doi: 10.1159/000046636, indexed in Pubmed: 11919388.
- Saussele S, Krauss MP, Hehlmann R, et al. Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung and the German CML Study Group. Impact of comorbidities on overall survival in patients with chronic myeloid leukemia: results of the randomized CML study IV. *Blood.* 2015; 126(1): 42–49, doi: 10.1182/blood-2015-01-617993, indexed in Pubmed: 25918346.
- Hoffmann VS, Baccarani M, Hasford J, et al. Treatment and outcome of 2904 CML patients from the EUTOS population-based registry. *Leukemia.* 2017; 31(3): 593–601, doi: 10.1038/leu.2016.246, indexed in Pubmed: 27568522.
- Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al. European Leukemia-Net 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia.* 2020; 34(4): 966–984, doi: 10.1038/s41375-020-0776-2, indexed in Pubmed: 32127639.
- Jain P, Kantarjian HM, Ghorab A, et al. Prognostic factors and survival outcomes in patients with chronic myeloid leukemia in blast phase in the tyrosine kinase inhibitor era: Cohort study of 477 patients. *Cancer.* 2017; 123(22): 4391–4402, doi: 10.1002/cncr.30864, indexed in Pubmed: 28743165.
- Pérez-Jacobo F, Tuna-Aguilar E, Demichelis-Gómez R, et al. Prognostic Factors, Response to Treatment, and Survival in Patients With Chronic Myeloid Leukemia in Blast Phase: A Single-Institution Survey. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2015; 15(12): 778–784, doi: 10.1016/j.clml.2015.09.007, indexed in Pubmed: 26500135.
- Hehlmann R, Saußebe S, Voskanyan A, et al. Management of CML-blast crisis. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2016; 29(3): 295–307, doi: 10.1016/j.beha.2016.10.005, indexed in Pubmed: 27839570.
- Kantarjian HM, Keating MJ, Talpaz M, et al. Chronic myelogenous leukemia in blast crisis. Analysis of 242 patients. *Am J Med.* 1987; 83(3): 445–454, doi: 10.1016/0002-9343(87)90754-6, indexed in Pubmed: 3477958.
- Iurlo A, Cattaneo D, Gianelli U. Blast Transformation in Myeloproliferative Neoplasms: Risk Factors, Biological Findings, and Targeted Therapeutic Options. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(8), doi: 10.3390/ijms20081839, indexed in Pubmed: 31013941.
- Passamonti F, Rumi E, Arcaini L, et al. Blast phase of essential thrombocythemia: A single center study. *Am J Hematol.* 2009; 84(10): 641–644, doi: 10.1002/ajh.21496, indexed in Pubmed: 19691103.
- Druker BJ, Sawyers CL, Kantarjian H, et al. 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(14): 1038–1042, doi: 10.1056/NEJM200104053441402, indexed in Pubmed: 11287973.
- Sawyers CL, Hochhaus A, Feldman E, et al. Imatinib induces hematologic and cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in myeloid blast crisis: results of a phase II study. *Blood.* 2002; 99(10): 3530–3539, doi: 10.1182/blood.v99.10.3530, indexed in Pubmed: 11986204.
- Kantarjian HM, Cortes J, O'Brien S, et al. Imatinib mesylate (STI571) therapy for Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in blast phase. *Blood.* 2002; 99(10): 3547–3553, doi: 10.1182/blood.v99.10.3547, indexed in Pubmed: 11986206.
- Sureda A, Carrasco M, de Miguel M, et al. Imatinib mesylate as treatment for blastic transformation of Philadelphia chromosome positive chronic myelogenous leukemia. *Haematologica.* 2003; 88(11): 1213–1220, indexed in Pubmed: 14607749.
- Palandri F, Castagnetti F, Testoni N, et al. GIMEMA Working Party on Chronic Myeloid Leukemia. Chronic myeloid leukemia in blast crisis treated with imatinib 600 mg: outcome of the patients alive after a 6-year follow-up. *Haematologica.* 2008; 93(12): 1792–1796, doi: 10.3324/haematol.13068, indexed in Pubmed: 18838477.
- Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H, et al. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med.* 2006; 354(24): 2531–2541, doi: 10.1056/NEJMoa055229, indexed in Pubmed: 16775234.
- Cortes J, Kim DW, Raffoux E, et al. Efficacy and safety of dasatinib in imatinib-resistant or -intolerant patients with chronic myeloid leukemia in blast phase. *Leukemia.* 2008; 22(12): 2176–2183, doi: 10.1038/leu.2008.221, indexed in Pubmed: 18754032.
- Shah NP, Rousselot P, Schiffer C, et al. Dasatinib induces complete hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in blast crisis. *Blood.* 2007; 109(8): 3207–3213, doi: 10.1182/blood-2006-09-046888, indexed in Pubmed: 17185463.
- Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, et al. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. *N Engl J Med.* 2006; 354(24): 2542–2551, doi: 10.1056/NEJMoa055104, indexed in Pubmed: 16775235.
- Giles FJ, Yin OQP, Sallas WM, et al. Nilotinib is effective in imatinib-resistant or -intolerant patients with chronic myeloid leukemia in blastic phase. *Leukemia.* 2012; 26(5): 959–962, doi: 10.1038/leu.2011.355, indexed in Pubmed: 22157807.
- Saußebe S, Silver RT. Management of chronic myeloid leukemia in blast crisis. *Ann Hematol.* 2015; 94 Suppl 2: S159–S165, doi: 10.1007/s00277-015-2324-0, indexed in Pubmed: 25814082.
- Doan Vi, Wang A, Prescott H. Bosutinib for the treatment of chronic myeloid leukemia. *Am J Health Syst Pharm.* 2015; 72(6): 439–447, doi: 10.2146/ajhp140221, indexed in Pubmed: 25736937.
- Hehlmann R. How I treat CML blast crisis. *Blood.* 2012; 120(4): 737–747, doi: 10.1182/blood-2012-03-380147, indexed in Pubmed: 22653972.
- Bucelli C, Cattaneo D, Ferla V, et al. Ponatinib as a Valid Alter-

- native Strategy in Patients with Blast Crisis-Chronic Myeloid Leukemia Not Eligible for Allogeneic Stem Cells Transplantation and/or Conventional Chemotherapy: Report of a Case. *Case Rep Hematol.* 2017; 2017: 6167345, doi: 10.1155/2017/6167345, indexed in Pubmed: 28890835.
25. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et al. PACE Investigators. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med.* 2013; 369(19): 1783–1796, doi: 10.1056/NEJMoa1306494, indexed in Pubmed: 24180494.
26. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood.* 2013; 122(6): 872–884, doi: 10.1182/blood-2013-05-501569, indexed in Pubmed: 23803709.

## Komentarz

Faza kryzy blastycznej (BP, *blast phase*) przewlekłej białaczki szpikowej (PBSz) to faza choroby bardzo trudno poddająca się leczeniu. Mimo wprowadzenia do terapii inhibitorów kinazy tyrozynowej (IKT) BCR-ABL mediana czasu przeżycia pacjentów w BP wynosi zaledwie kilka miesięcy. Tylko u około 2% pacjentów PBSz jest rozpoznawana w BP, u kolejnych 3-4% BP rozwija się w trakcie terapii IKT. U opisywanej pacjentki PBSz rozpoznano w fazie BP, ale 4 lata wcześniej u chorej stwierdzono nadpłytkowość samoistną z ujemną mutacją JAK2. Nie można wykluczyć, że nadpłytkowość była wczesną manifestacją PBSz. Należy pamiętać, że wykluczenie obecności mutacji BCR-ABL jest wymienione przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) jako kryterium rozpoznania takich klasycznych nowotworów mieloproliferacyjnych jak nadpłytkowość samoistna, prefibrotyczna mielofibroza i mielofibroza.

Ponatinib jako silny pan-inhibitor kinazy tyrozynowej BCR-ABL, aktywny we wszystkich znanych mutacjach kinazy, znajduje zastosowanie w leczeniu pacjentów w kryzie blastycznej PBSz. Do badania

II fazy PACE (*ponatinib Ph+ ALL and CML evaluation*) włączono 62 pacjentów z PBSz w BP, opornych na wcześniej stosowane IKT. Spośród nich 31% osiągnęło większą odpowiedź hematologiczną, a 18% całkowitą odpowiedź cytogenetyczną. Niestety czas trwania odpowiedzi był krótki i po 6-miesięcznej medianie obserwacji jedynie 5 chorych (8%) pozostało w badaniu. A zatem ponatinib w BP ma zastosowanie przede wszystkim jako leczenie pomostowe przed planowanym przeszczepieniem szpiku. U opisywanej pacjentki taki właśnie był cel terapii — za pomocą ponatinibu uzyskano redukcję komórek blastycznych do 20% i wykonano allogeniczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych od dawcy niespokrewnionego. Ponowne włączenie ponatinibu po przeszczepieniu pozwoliło na uzyskanie większej odpowiedzi molekularnej, niestety trwającej zaledwie 4 miesiące.

Należy podkreślić, że rokowanie w BP jest złe, a najbardziej optymalnym postępowaniem jest zapobieganie progresji PBSz do jej bardziej zaawansowanych faz poprzez odpowiednie, prowadzone zgodnie z zaleceniami leczenie.

**dr hab. n. med. Joanna Góra-Tybor, prof. UMED**  
Klinika Hematologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi