

*Witold Prejzner, Andrzej Hellmann

Postępy w terapii przewlekłej białaczki szpikowej

The progress in the therapy of chronic myeloid leukemia

Katedra i Klinika Hematologii i Transplantologii, Gdański Uniwersytet Medyczny
Kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. Andrzej Hellmann

Streszczenie

W pracy przedstawiono najnowsze trendy w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej – omówiono najnowsze zalecenia Europejskiej Sieci Białaczkowej (*European LeukemiaNET*), dotyczące leczenia chorych z tym rozpoznaniem. W leczeniu chorych z noworozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową od kilku lat lekiem z wyboru u większości chorych jest imatinib. Przedstawiono również zalecenia dotyczące postępowania terapeutycznego u chorych opornych na leczenie pierwszego rzutu. Tu zastosowanie mają przede wszystkim inhibitory kinazy tyrozynowej drugiej generacji – dasatinib i nilotinib. Przedstawiono także obecnie obowiązujące wskazania do allogenicznej transplantacji komórek progenitorowych u chorych z przewlekłą białaczką szpikową.

Przedstawiono najnowsze – będące na etapie badań klinicznych kierunki rozwoju terapii, mające na celu doprowadzenie do wyleczenia pbsz.

Słowa kluczowe: przewlekła białaczka szpikowa, inhibitory kinaz tyrozynowych, terapia pbsz

Summary

The review describes current standards of chronic myeloid leukemia (CML) treatment. Recommendation of European LeukemiaNET for CML treatment are presented. In most patients as a first line treatment in newly diagnosed CML, imatinib since several years is the treatment of choice. Recommendation of second line treatment in case treatment failure are presented. In These cases second generation of tyrosine kinase inhibitors – dasatinib and nilotinib are the most preferred drugs. Indications for allogenic bone marrow transplantation for the resistant patients are also presented. Besides, new trends – which are at the stage of clinical trials aimed to cure the disease are presented.

Key words: chronic myeloid leukemia, tyrosine kinase inhibitors, CML therapy

WPROWADZENIE

Ponad 50 lat temu nabytą aberracją chromosomalną, nazwaną chromosomem Philadelphii, charakterystyczną dla przewlekłej białaczki szpikowej (pbsz) opisała J. Rowley. Chromosom Philadelphia powstaje na skutek wzajemnej translokacji długich ramion pomiędzy chromosomami 9 i 22. Na poziomie molekularnym skutkuje to powstaniem nowego fuzyjnego genu *BCR/ABL*, a ekspresja tego genu doprowadza do powstania białka *BCR/ABL*, ze znacznie zwiększoną aktywnością kinazy tyrozynowej, co doprowadza do nadmiernej proliferacji i powoduje zahamowanie apoptozy. Odkrycie i zastosowanie w warunkach klinicznych imatinibu, pierwszego inhibitora kinazy tyrozynowej *BCR/ABL* (TKI), dokonało przełomu w leczeniu pbsz i zapoczątkowało erę terapii celowanej w leczeniu nowotworów. Imatinib został zarejestrowany do leczenia chorych z pbsz w roku 2000, początkowo w grupie chorych opornych na interferon alfa ($INF \alpha$). Skuteczność tego leczenia

przeszła najśmielsze oczekiwania. Bardzo szybko stał się on lekiem z wyboru w leczeniu pbsz. Wskazania do leczenia hydroksykarbamidem, $INF \alpha$ i allogeniczną transplantacją komórek progenitorowych (alloH SCT) zostały mocno ograniczone. Od tej pory rokowanie i jakość życia chorych z pbsz znacznie się poprawiła. Zdobywane w ciągu tego czasu doświadczenie kliniczne pozwoliło na stworzenie systemu monitorowania tego leczenia i wprowadzenia nowych pojęć jak większa (MMoIR) czy całkowita odpowiedź molekularna (CMoIR). Jednocześnie pozwoliło to ustalić przedziały czasowe, w których należy się tych odpowiedzi spodziewać, aby uzyskać optymalny efekt terapeutyczny. Doświadczenia zebrane do roku 2005 pozwoliły na wypracowanie zaleceń opublikowanych w roku 2006 przez panel ekspertów Europejskiej Sieci Białaczkowej (*European LeukemiaNet* – ELN) (1). Już wtedy w tytule tych zaleceń zwracano uwagę na ich ewolucyjny, a więc wymagający zmian charakter. W następnych la-

tach zarejestrowano TKI nowej generacji: dazatynib i nilotynib. Fakt ten spowodował konieczność zmian podejścia terapeutycznego, czego owocem są zalecenia opublikowane pod koniec roku 2009 (2). Leczenie pbsz wymaga dalszego doskonalenia procesu terapeutycznego, którego celem jest doprowadzenie do wyleczenia. W ramach badań naukowych i klinicznych testowane są nowe leki, jak i podejścia terapeutyczne. W badaniach klinicznych próbuje się stosowania zarówno nowych leków, jak i różnych połączeń leków – tak, aby zwiększyć ich efekt terapeutyczny. Można się zatem spodziewać rejestracji kolejnych nowych leków, które zmienią w najbliższych latach naszą strategię postępowania terapeutycznego, jak również poprawią rokowanie w pbsz.

LECZENIE I LINIOWE

Zdecydowana większość chorych w I linii leczenia otrzymuje imatynib w dawce 400 mg dziennie. U chorych w wieku powyżej 75 można rozważać dawkę niższą, ale skuteczne minimum to 300 mg dziennie. Badanie IRIS (International Randomized Study of interferon versus ST1571) przeprowadzone na 1106 chorych, wykazało ogromną przewagę imatynibu w porównaniu z ówczesną standardową terapią jaką był INF α w połączeniu z ARA-C. Uaktualnienie tego badania z roku 2010 pokazuje, że całkowite przeżycie w grupie leczonych imatynibem jest bardzo wysokie i wynosi 93%, jeżeli bierzemy pod uwagę zgony związane tylko z progresją pbsz (3). Imatynib nie może być stosowany w ciąży, dlatego też u kobiet w ciąży i w okresie laktacji leczeniem pierwszoliniowym będzie INF α . U chorych z poważnymi chorobami współistniejącymi, głównie chorobami nowotworowymi, gdzie przewidywany czas przeżycia nie przekracza 3 lat, rozważać możemy leczenie paliatywne hydroksycarbamidem. Po rozpoczęciu leczenia imatynibem w dawce 400 mg dziennie należy kontynuować terapię pod warunkiem osiągnięcia w odpowiednich punktach czasowych odpowiedzi optymalnej mierzonej całkowitą odpowiedzi hematologiczną (CHR), całkowitą odpowiedzi cytogenetyczną (CCgR) i MMolR. Spodziewanym efektem dalszego leczenia może być osiągnięcie CMolR, chociaż w chwili obecnej nie jest to warunkiem uznania odpowiedzi za optymalną (2). Uzyskanie CMolR daje szansę na odstawienie leczenia. Takie badanie – planowane jest przez European-LeukemiaNET. W badaniu tym warunkiem odstawienia TKI będzie prowadzenie tej terapii, przez co najmniej 3 lata i uzyskanie CMolR trwającej, co najmniej 12 miesięcy. Badanie to rozpocznie się w roku 2011 i obejmować będzie swoim zasięgiem większość krajów europejskich. Przyczynkiem do zaplanowania tego badania były dobre wyniki badania STIM, gdzie w grupie chorych z CMolR trwającą minimum 2 lata odstawiono leczenie imatynibem (4). W tej grupie chorych 46% pozostaje w remisji molekularnej z medianą obserwacji 14 miesięcy. Natomiast w grupie chorych o niskim ryzyku progresji wg Sokala odsetek chorych bez utraty

CMolR jest jeszcze wyższy i wynosi 88%. Innymi czynnikami, które wpływały na większy odsetek CMolR była długość terapii imatynibem (co najmniej 50 miesięcy) i płeć (46% kobiet v 70% mężczyzn utraciło CMolR). Ważne jest również to, że wszyscy chorzy, którzy utracili CMolR po odstawieniu TKI, w krótkim czasie uzyskali ponownie CMolR po włączeniu tego leku.

LECZENIE II LINIOWE

Powodem zmiany leczenia I linii jest zawsze oporność pierwotna lub oporność wtórna na imatynib. W ubiegłych latach strategia zmian terapii polegała na zwiększeniu dawki imatynibu do 600 lub 800 mg na dobę. Obecnie polega ona na włączeniu TKI II generacji tj. dazatynibu w dawce 100 mg na dobę, bądź nilotynibu w dawce 800 mg na dobę. Skuteczność obydwo leków jest podobna. Odsetek CCgR osiąganych u chorych po niepowodzeniu leczenia I linii wynosi odpowiednio 44 i 42% (5, 6). Podstawą podjęcia decyzji o wyborze jednego z dwóch leków jest przede wszystkim profil ich toksyczności, a także choroby współistniejące oraz ewentualne interakcje z innymi przyjmowanymi lekami. Pomocne może być badanie mutacji genu BCR/ABL. Chociaż obecnie kwestionuje się wartość określanych *in vitro* wrażliwości zmutowanych klonów na poszczególne leki, to jednak należy pamiętać, że w przypadku mutacji Y253H, E255W i F359C należy wybrać dazatynib, a w przypadku mutacji V299L, Q252H i F317L lekiem z wyboru będzie nilotynib (7). Należy pamiętać również, że w przypadku mutacji T315I najlepszym rozwiązaniem będzie alloHSCT. Ocena efektów leczenia II linii powinna być możliwie szybka. Ilość transkryptu BCR/ABL powyżej 1% po 6 miesiącach leczenia stwarza małe szanse uzyskania odpowiedzi optymalnej i upoważnia do ewentualnej zmiany leku (dazatynib na nilotynib lub odwrotnie) pozostając nadal leczeniem II linii (8). W przypadku odpowiedzi suboptymalnej w I linii leczenia pozostaje nam kontynuacja dotychczasowej terapii lub zwiększenie dawki imatynibu do 600 mg lub 800 mg. Inną przewidzianą opcją wg nowych zaleceń ELN jest również zmiana leczenia z wykorzystaniem TKI II generacji. Uzasadnieniem takiego postępowania jest fakt, że im większy jest poziom oporności, tym gorsza jest odpowiedź na leki II generacji, a ponadto czas od wystąpienia oporności do włączenia TKI II generacji jest niezależnym czynnikiem prognostycznym dla uzyskania CCgR lub MMolR.

W przypadku braku odpowiedzi optymalnej na leczenie II rzutowe należy w większości przypadków zadowolić się odpowiedzią suboptymalną. W przypadku braku tej ostatniej, a więc w niepowodzeniu należy rozważyć ponownie alloHSCT, leczenie eksperymentalne z wykorzystaniem prowadzonych badań klinicznych bądź też powrócić do leczenia cytotoksycznego z wykorzystaniem hydroksycarbamidem. W chwili obecnej nie dysponujemy zarejestrowanymi lekami, które mogłyby stanowić inną opcję dla leczenia III rzutu pbsz.

LECZENIE FAZY AKCELERACJI I KRYZY BLASTYCZNEJ PBSZ

Do 10% świeżo rozpoznanych przypadków pbsz rozpoznajemy w fazie akceleracji bądź kryzy blastycznej. **W tych przypadkach leczenie I linii, jeżeli wykluczamy mutacje genu *BCR/ABL* T315I, stanowiąc będzie również imatynib, ale w dawce 600-800 mg. Celem takiego leczenia będzie przede wszystkim osiągnięcie odpowiedzi hematologicznej i przywrócenie fazy przewlekłej choroby.** Możliwości osiągnięcia remisji cytogenetycznej są niewielkie (< 20%), a nawet jeżeli się ją osiągnie jest ona zwykle przejściowa. Dlatego w każdym przypadku należy dążyć do alloHSCT z wykorzystaniem dawców rodzinnych lub niespokrewnionych. W przypadku kryzy blastycznej odpornej na imatynib należy stosować leczenie polichemioterapią przewidzianą dla ostrych białaczek mielo- lub limfoblastycznych. W przypadku akceleracji możemy w II-giej linii próbować dazatynib w dawce 140 mg na dobę lub nilotynib w dawce 1200 mg na dobę. W sytuacji kryzy blastycznej zaś dazatynib 140 mg, gdyż nilotynib w tym wskazaniu nie ma jeszcze rejestracji. Faza akceleracji bądź kryzy blastycznej może wystąpić również u chorych, którzy w momencie rozpoznania prezentowali fazę przewlekłą, i którzy początkowo wykazywali optymalną odpowiedź na leczenie I liniowe. Ocenia się, że opisana progresja występuje u około 8% chorych w ciągu pierwszych 5 lat stosowania imatynibu. W tej sytuacji, po wykluczeniu mutacji T315I stosujemy w akceleracji nilotynib w dawce 1200 mg, bądź dazatynib w dawce 140 mg. W fazie kryzy blastycznej tylko ten drugi lek. W przypadku mutacji T315I bądź oporności stosujemy polichemioterapię wg zasad przedstawionych uprzednio. Tak jak wcześniej wspomniano, celem tej terapii jest przede wszystkim odpowiedź hematologiczna i przywrócenie fazy przewlekłej choroby. Nawet w przypadku osiągnięcia remisji cytogenetycznej w każdym przypadku, gdy jest to możliwe należy dążyć do alloHSCT, która jako jedyna forma leczenia stwarza szansę na trwałe wyleczenie.

TRANSPLANTACJA KOMÓREK PROGENITOROWYCH HEMATOPOEZY

TKI znacznie ograniczyły wskazania do transplantacji, jednak coraz szersze stosowanie TKI, a co za tym idzie coraz większa liczba chorych, u których dochodzi do powstania oporności powoduje to, że alloHSCT jest nadal ważną opcją leczniczą i powinna być rozważaną na prawie każdym etapie podejmowania decyzji terapeutycznej. Zastosowanie w alloHSCT terapii o zredukowanym kondycjonowaniu pozwoliło na przeprowadzenie alloHSCT w grupie osób starszych.

Oceniając wskazania do alloHSCT należy brać pod uwagę ryzyko progresji choroby, ryzyko przeszczepu wg Grathwola, jak również odpowiedź na dotychczasowe leczenie i jego tolerancję. AlloHSCT może być rozważana jako terapia I rzutu u chorych do 40. r.ż., z wysokim ryzykiem progresji choroby (wg Sokala lub

Hasforda) i niskim stopniem powikłań transplantacyjnych wg Grathwola (0-2). W leczeniu II linii alloHSCT wskazana jest w przypadku mutacji opornych na dostępne kinazy tyrozynowe (mutacja T315I) lub w przypadku progresji do kryzy lub akceleracji w trakcie terapii imatynibem po osiągnięciu fazy przewlekłej przy pomocy TKI II generacji. W leczeniu III rzutowym alloHSCT rozważa się w przypadku oporności na TKI II generacji – nilotynib i dazatynib, nietolerancji TKI II generacji lub progresji do kryzy blastycznej lub fazy akceleracji w trakcie terapii TKI II.

DALSZE PERSPEKTYWY LECZENIA PBSZ

Obecnie są zarejestrowane trzy TKI do leczenia pbsz: imatynib oraz nilotynib i dazatynib. Oporność jest poważnym problemem w leczeniu pbsz i oceniana jest na około 20-30% w przypadku leczenia I-rzutowego. Dlatego też trwają badania nad nowymi TKI, które miałyby być w założeniu skuteczne w przypadku wystąpienia mutacji *BCR/ABL*, w tym szczególnie mutacji T315I, na którą są odporne wszystkie trzy zarejestrowane TKI. Na etapie badań klinicznych (I – faza) jest ponatinib (AP24534) inhibitor kinazy tyrozynowej *BCR/ABL*, specjalnie zaprojektowany tak, aby połączenie z białkiem *BCR/ABL*, nie obejmowało rejonu T315. Badania *in vitro* potwierdziły, że ponatinib nie tylko aktywnie hamuje niezmutowane białko *BCR/ABL*, ale również zmutowane białko *BCR/ABL*, w tym z mutacją T315I. W grupie 17 chorych z mutacją T315I leczonych tym lekiem 67% w fazie przewlekłej uzyskało większą odpowiedź cytogenetyczną (9). **Obecnie prowadzone jest też badanie z bosutynibem, który w założeniu jest lekiem o większej skuteczności i mniejszej toksyczności** (10). Jaki będzie efekt terapeutyczny pokażą wyniki obecnie trwających badań III fazy. Mimo olbrzymiego postępu w leczeniu pbsz i przy założeniu, że większość chorych osiągnie CMoIR musimy zdawać sobie sprawę, że oznacza to, że nadal w ustroju może pozostawać kilka milionów komórek Ph+. Nawet w przypadku optymalnej odpowiedzi na leczenie TKI I i II generacji musimy zdawać sobie sprawę, że nie jest to równoznaczne z wyleczeniem. Jest to w dużej mierze spowodowane faktem, że TKI nie działają na komórki macierzyste Ph+ (9). Dlatego też podejmowane są próby dołączenia do TKI leku immunomodulującego, jakim jest INF α (11). Testowane są różne dawki INF α w połączeniu z imatynibem w dawce 400 mg. Pierwsze wyniki są obiecujące – odsetek odpowiedzi molekularnej wynosi 81% po 5 latach tej skojarzonej terapii.

Innym sposobem eliminacji resztkowych komórek Ph+ są szczepionki zawierające peptydy białka *BCR/ABL*, które mają aktywować limfocyty T do niszczenia komórek *BCR/ABL* dodatnich (12). Na wyniki badań klinicznych, mogących ocenić skuteczność metod zmierzających do trwałego wyleczenia pbsz musimy jednak poczekać. W chwili obecnej głównym problemem leczenia pbsz jest fakt, że na osiągnięcie MMoIR i CMoIR musimy czekać około 2-3 lat. W tym

przedziale czasowym u ponad 15% chorych dochodzi do progresji choroby do fazy akceleracji bądź kryzy blastycznej lub też do oporności wtórnej. Zastosowanie od początku leczenia TKI II generacji jako działających szybciej mogłoby tej sytuacji zapobiec.

W opublikowanym prospektywnym badaniu porównującym skuteczność dazatynibu w porównaniu do imatynibu, odsetek potwierdzonych odpowiedzi cytogenetycznych po 12 miesiącach terapii był wyższy dla dazatynibu (77% versus 66%) (13). Odsetek uzyskanych remisji był również wyższy w grupie chorych leczonych dazatynibem (46% versus 28%), a odpowiedź na leczenie uzyskiwano w krótszym czasie. Opubliko-

wano również z badania dotyczące stosowania nilotynibu w leczeniu I-liniowym pbsz, w którym nilotynib w dawce 600 mg dziennie stosowano jako I linię leczenia wykazało, że po 12 miesiącach odsetek MMolR był dwukrotnie wyższy niż w grupie otrzymującej imatynib (44% versus 22%) i u żadnego z tych chorych nie doszło do progresji do fazy akceleracji lub kryzy blastycznej(14). Wyniki te mogą stanowić podstawę do zmiany zaleceń ELN odnośnie leczenia I rzutowego pbsz. Szybkie uzyskanie remisji molekularnej, jest istotne ze względu na fakt, że w tej grupie chorych ryzyko progresji jest znacznie mniejsze niż w grupie chorych, bez uzyskania tej odpowiedzi.

PIŚMIENNICTWO

- Baccarani M, Saglio G, Goldman J et al.: Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of European Leukemia Net. *Blood* 2006; 108: 1809-1820.
- Baccarani M, Cortes J, Pane F et al.: Chronic myeloid leukemia: An update of concepts and management recommendations of European Leukemia Net *J Clin Oncol* 2009; 27: 6041-6051.
- Hochhaus A, O'Brien SG, Guilhot F et al.: Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2009; 23: 1054-61.
- Mahon FX, Rea D, Guilhot J et al.: Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 1029-35.
- Hochhaus A, Kantarjian HM, Baccarani M et al.: Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic responses in chronic – phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib therapy. *Blood* 2007; 109: 2303-2309.
- Kantarjian HM, Giles F, Gattermann N et al.: Nilotinib (AMN 107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome – positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance or intolerance. *Blood* 2008; 110: 3540-3546.
- Jones D, Kamel-Reid S, Bahler D et al.: Laboratory practice guidelines for detecting and reporting BCR-ABL drug resistance in chronic myelogenous leukemia and acute lymphoblastic leukemia. *J Mol Diagn* 2009; 11: 4-11.
- Tam CS, Kantarjian HM, Garcia-Manero G et al.: Failure to achieve a major cytogenetic response by 12 months defines inadequate response in patients receiving nilotinib or dasatinib as a second line therapy for chronic myeloid leukemia. *Blood* 2008; 112: 516-518.
- O'Hare T, Eide C, Adrian L: Complete suppression of *in vitro* resistance by AP24534, a pan BCR-ABL inhibitor. *Blood* 2008; 112: 726-9.
- Puttini M, Coluccia A, Boschelli F: *In vitro* and *in vivo* activity of SKI -606, a novel Src-Abl inhibitor, against imatinib resistant Bcr/Abl+ neoplastic cells. *Cancer Res* 2006; 66: 11314-22.
- Preudhomme C, Guilhot J, Nicolini et al.: Imatinib plus PEG interferon alfa2a in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010; 363: 2511-21.
- Bocchia M, Defina M, Aprile L et al.: Complete molecular response in CML after p210 BCR-ABL1-derived peptide vaccination. *Nat Rev Clin Oncol* 2010; 7: 600-3.
- Kantarjian HM, Shah NR, Hochhaus A et al.: Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010; 362: 2260-2270.
- Saglio G, Kim DW, Issarisil S et al.: Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010; 362: 2251-2259.

otrzymano/received: 24.03.2011
zaakceptowano/accepted: 11.05.2011

Adres/address:
*Witold Prejzner
Katedra i Klinika Hematologii i Transplantologii
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 7, 80-952 Gdańsk
tel.: (58) 349-22-30
e-mail: klhem@gumed.edu.pl