



Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej

Prof. dr hab. n. med. Tomasz Sacha,

Lek. med. Marta Kuydowicz

4

Co to jest przewlekła białaczka szpikowa?

6

Dlaczego tak się dzieje?

7

Co to są chromosomy, co to jest chromosom Filadelfia?

8

Jak powstaje gen BCR/ABL1 i jakie ma znaczenie?

9

Jakie są objawy przewlekłej białaczki szpikowej?

11

Jakie są odchylenia od normy w badaniach laboratoryjnych?

13

Jakie są cele leczenia przewlekłej białaczki szpikowej?

15

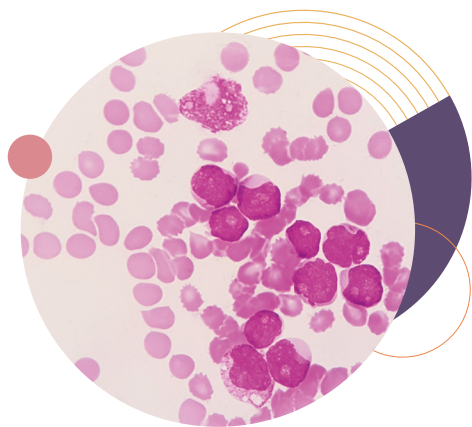
Jak sprawdza się odpowiedź na leczenie?

20

Kiedy wykonuje się poszczególne badania oceniające przebieg leczenia PBSz?

21

Jak się leczy przewlekłą białaczkę szpikową?



Co to jest przewlekła białaczka szpikowa?

Przewlekła białaczka szpikowa (PBSz, CML – chronic myelogenous leukemia) jest nowotworową chorobą krwi i szpiku kostnego. Jest schorzeniem rzadkim – stanowi ~25% białaczek u dorosłych. Jak mówią ostatnio przeprowadzone badania epidemiologiczne w Polsce rocznie na PBSz choruje 0,7 osób na 100 000 ogólnej populacji (czyli 7 na 1 milion).

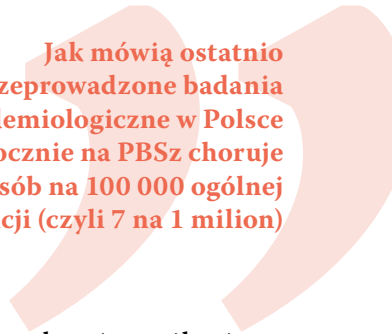
W Polsce rozpoznaje się około 280-300 przypadków tej choroby rocznie. Występuje nieco częściej u mężczyzn niż u kobiet (1,3:1). Ryzyko zachorowania wzrasta wraz z wiekiem. Najczęściej chorobę rozpoznaje się u osób w 4. i 5. dekadzie życia, bardzo rzadko występuje u dzieci (wśród nich najczęściej u nastolatków).

W przebiegu białaczki wytwarzane są w znacznym nadmiarze i w sposób niekontrolowany nieprawidłowe komórki krwi. Nazwa „białaczka przewlekła” odnosi się do jej powolnego rozwoju. Czas upływający od jej zaistnienia do pojawienia się objawów, a potem do progresji i zaostrzenia wynosi niejednokrotnie kilka lat.

Termin „szpikowa” określa typ krwinek białych, które ulegają namnażaniu. Tak więc przewlekła białaczka szpikowa jest zwykle stosunkowo wolno rozwijającą się nowotworową chorobą krwi i szpiku kostnego, w przebiegu której w niekontrolowany sposób wytwarzane są krwinki białe szeregu szpikowego (granulocytowego).

Choroba rozpoczyna się od niepohamowanego rozrostu nowotworowo zmienionej komórki macierzystej szpiku mającej zdolność namnażania się (prolifracji) i przekształcania (różnicowania) w inne komórki układu krwiotwórczego (krwinki białe - leukocyty, krwinki czerwone – erytrocyty i w krwinki płytkowe). W wyniku takiego rozrostu powstaje grupa jednakowych komórek (klon) posiadających taki sam rodzaj zaburzeń.

Choroba rozpoczyna się zwykle fazą przewlekłą (w której najczęściej jest rozpoznawana); może ulec progresji do fazy akceleracji (przyspieszenia), a następnie kryzy blastycznej, które charakteryzują się zwiększeniem zaburzeń we krwi, nasileniem odczuwanych objawów i gorszym rokowaniem.



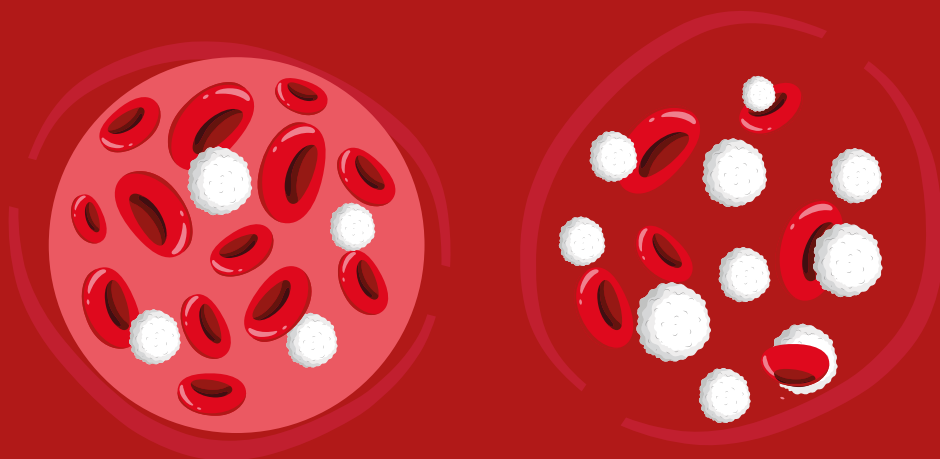
**Jak mówią ostatnio
przeprowadzone badania
epidemiologiczne w Polsce
rocznie na PBSz choruje
0,7 osób na 100 000 ogólnej
populacji (czyli 7 na 1 milion)**

Dlaczego tak się dzieje?

U osób zdrowych krwinki białe (leukocyty) wytwarzane są przez komórki macierzyste szpiku pod wpływem odpowiednich bodźców – pobudzających, a następnie hamujących procesy namnażania komórek. W przebiegu PBSz dochodzi do zmiany w DNA, która powoduje, że sygnał pobudzający komórki macierzyste szpiku do wytwarzania leukocytów jest ciągle włączony, a szpik produkuje coraz większą liczbę nieprawidłowych krwinek.

Prawidłowa krew

Białaczka



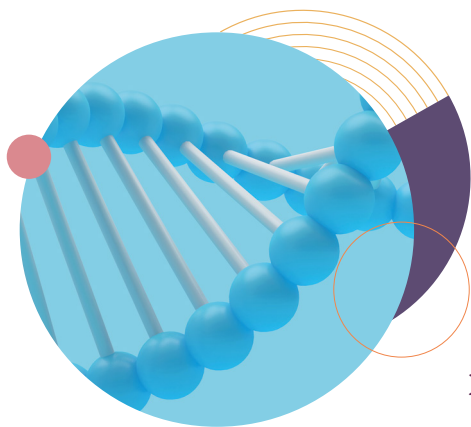
Rys. 1. Prawidłowa krew vs białaczka.

Co to są chromosomy, co to jest chromosom Filadelfia?



Chromosomy zbudowane są z DNA – kwasu dezoksyrybonukleinowego, w którym zapisana jest informacja genetyczna i znajdują się w jądrze komórkowym wszystkich komórek organizmu (oprócz pozbawionych jądra krwinek czerwonych – erytrocytów). Każde jądro komórki zawiera 23 pary chromosomów (razem 46) tworzących tzw. „kariotyp”. Kariotyp zawiera także chromosomy płciowe. U kobiet jest to para chromosomów X, u mężczyzn w parze występuje jeden chromosom X i jeden chromosom Y. Chromosom Filadelfia jest zaburzeniem genetycznym występującym u 95%-100% chorych na PBSz. Powstaje, gdy dojdzie do wzajemnej wymiany fragmentów chromosomów 9 i 22 pary. Jego utworzenie jest wydarzeniem w pełni przypadkowym.

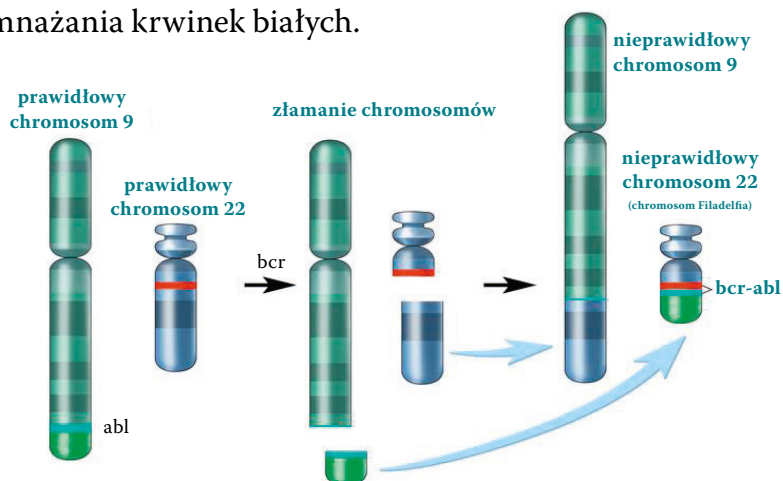
Zaburzenie to nie jest dziedziczne i nie jest możliwe przekazanie go potomstwu. Nie ma środków zapobiegających wystąpieniu chromosomu Filadelfia poza unikaniem narażenia na duże dawki promieniowania jonizującego (jakie wyzwała np. wybuch bomby atomowej).



Jak powstaje gen BCR/ABL1 i jakie ma znaczenie?

W miejscu, gdzie dochodzi do kontaktu pomiędzy przeniesionym fragmentem chromosomu 9 pary, a chromosomem pary 22 powstaje nowy, nieprawidłowy gen BCR/ABL1. Udowodniono, że odpowiada on za powstanie i rozwój PBSz.

Informacja w nim zawarta jest przepisywana na białko bcr/abl, które jest nadmiernie aktywne. Białko bcr/abl ma aktywność enzymatyczną – jest tzw. kinazą tyrozynową, która jest stale aktywna i cały czas wysyła do szpiku kostnego sygnał pobudzający go do namnażania krwinek białych.



Rys. 2. Prawidłowy kariotyp vs. chromosom Filadelfia.

Jakie są objawy przewlekłej białaczki szpikowej?



Najwcześniej i najczęściej występują objawy zupełnie niecharakterystyczne – osłabienie, zmniejszona wydolność fizyczna i spadek apetytu, czasami wzmożona potliwość, zwłaszcza w nocy. Ból w lewym podżebrzu i uczucie wypełnienia w jamie brzusznej w wyniku powiększenia śledziony występuje u około 30% chorych w chwili rozpoznania. Są to objawy pojawiające się późno w przebiegu choroby.

Ponieważ leukocyty z genem BCR/ABL1 są „nieśmiertelne” dochodzi do ich nagromadzenia we krwi obwodowej i w szpiku kostnym, co z czasem może doprowadzić do zastąpienia prawidłowych krwinek komórkami białaczkowymi. Jest to przyczyną rozwoju objawów klinicznych:

- zmęczenia, zawrotów głowy, kołatania serca wskutek niedokrwistości (zmniejszenia stężenia hemoglobiny i zmniejszenia liczby erytrocytów);

40%
U około **40%** pacjentów
PBSz jest rozpoznawana
przypadkowo – podczas
kontrolnych badań morfologii
krwi (co podkreśla wagę tego
badania przesiewowego).

- wybroczyn i siniaków oraz krwawień trwających dłużej niż zwykle, spowodowanych małopłytkowością (zmniejszeniem liczby płytek krwi);
- tzw. zespołu nadmiernej lepkości krwi (spadek masy ciała, zaburzenia widzenia, bóle głowy, zaburzenia krążenia w naczyniach dłoni, stóp, bolesny wzwód prącia (priapizm). Występuje u ok. 10% chorych z dużą liczbą krwinek białych tj. leukocytozą przekraczającą 200-300 tysięcy w mikrolitrze.

Jakie są odchylenia od normy w badaniach laboratoryjnych?



We krwi obwodowej występuje zawsze zwiększona liczba krwinek białych; często w chwili rozpoznania ok. 100 000 w mikrolitrze ($100 \times 10^9/l$). U $\frac{1}{3}$ pacjentów pojawia się zwiększona liczba płytek krwi (nadpłytkowość). Zwykle w chwili rozpoznania fazy przewlekłej PBSz nie stwierdza się niedokrwistości.

Szpik jest najczęściej bogatokomórkowy, ze zwiększonym odsetkiem komórek układu białokrwinkowego i płytkotwórczego.

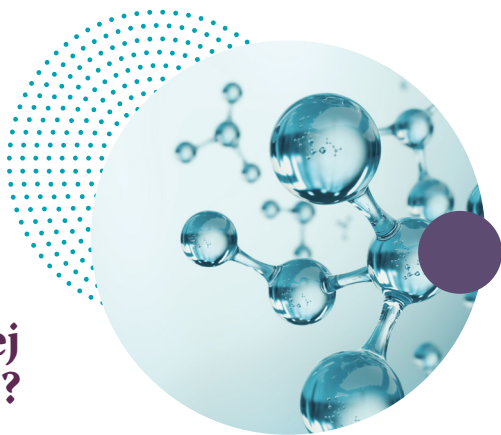
W badaniu cytogenetycznym szpiku wykrywa się chromosom Filadelfia (Ph) powstający w wyniku translokacji t(9;22)(q34;q11); inne zaburzenia cytogenetyczne występują rzadko w chwili rozpoznania, a częściej w bardziej zaawansowanych fazach choroby (tzw. ewolucja klonalna) jako oznaka progresji. Badanie cytogenetyczne szpiku jest konieczne w celu wykazania obecności chromosomu Ph. W przypadku braku uzyskania odpowiedniej ilości dzielących się komórek w toku tego badania wykonuje się badanie metodą FISH (tzw. hybrydyzacja fluorescencyjna in situ). Badanie cytogenetyczne służy także do kontroli odpowiedzi na leczenie.

W badaniach molekularnych obecny jest gen BCR/ABL1 wykrywany badaniem jakościowym polimerazowej reakcji łańcuchowej poprzedzonej odwrotną transkrypcją (RT-PCR) lub jego ilościową odmianą (RQ-PCR). Badanie krwi obwodowej lub szpiku metodą RQ-PCR pozwala określić liczbę komórek zawierających gen BCR/ABL1. Oba badania wykonuje się także w celu oceny odpowiedzi na leczenie. Są to badania szczególnie przydatne u chorych, którzy osiągnęli całkowitą odpowiedź cytogenetyczną (kiedy znika chromosom Ph w badaniu kariotypu szpiku), gdyż tylko nimi można wówczas śledzić dalszą odpowiedź na leczenie.

Zmniejszenie aktywności fosfatazy alkalicznej granulocytów (FAG) w fazie przewlekłej PBSz (często do 0). W fazie akceleracji lub kryzy blastycznej aktywność FAG wzrasta i jest zwykle w normie (obecnie rzadko wykonywane).

Stężenie witaminy B12 i kwasu moczowego jest zwykle zwiększone.

Jakie są cele leczenia przewlekłej białaczki szpikowej?



Celem leczenia przewlekłej białaczki szpikowej jest doprowadzenie do zniknięcia z krwi obwodowej i szpiku nieprawidłowych komórek białaczkowych - stają się one niewykrywalne dostępnymi badaniami.

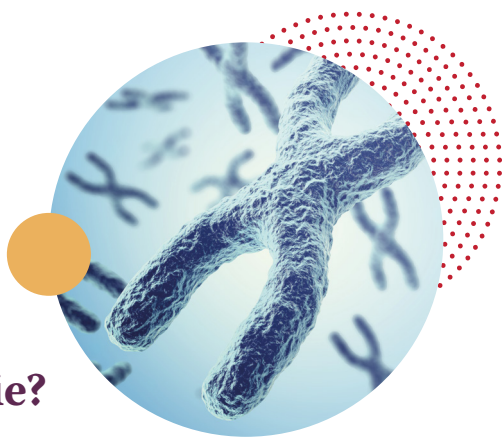
Dochodzi do tego u większości chorych po przeszczepieniu szpiku od dawcy spokrewnionego lub niespokrewnionego (transplantacja allogeniczna) i w tej grupie chorych równoznaczne jest z wyleczeniem.

Doprowadzenie do tzw. głębokiej odpowiedzi molekularnej możliwe jest obecnie także u znacznej liczby pacjentów leczonych nowoczesnymi lekami będącymi inhibitorami kinazy tyrozynowej (IKT) bcr/abl, jak: imatynib, nilotynib, dazatynib, ponatynib lub bosutynib.

Jej osiągnięcie stwarza szanse na całkowite odstawienie leczenia i uzyskanie tzw. długotrwałego przeżycia wolnego od powrotu do leku u ok. 40-60% chorych. Ze względu na precyzyjnie zdefiniowane kryteria kwalifikujące do próby odstawienia leczenia oraz wymóg ścisłej kontroli przebiegu po odstawieniu metodami

molekularnymi decyzja taka powinna zawsze być podjęta w porozumieniu z lekarzem prowadzącym, a sama próba winna odbywać się w ramach dobrze kontrolowanego badania klinicznego.

Jak sprawdza się odpowiedź na leczenie?



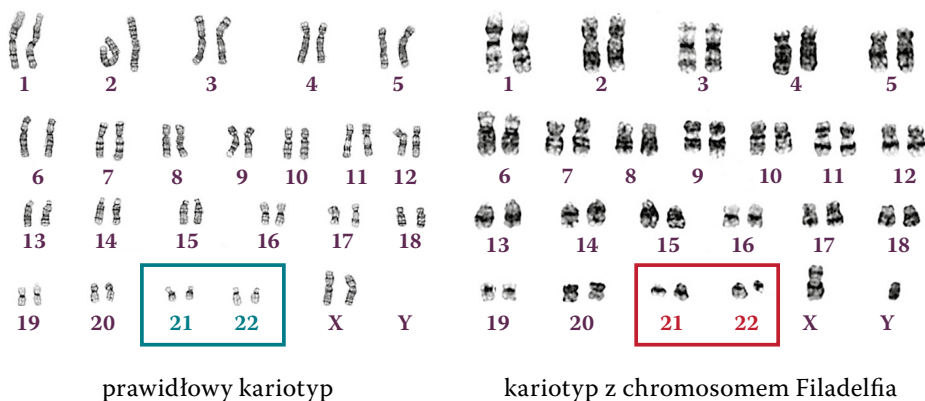
Odpowiedź na leczenie wyrażana jest w trzech kategoriach:

- ♦ odpowiedź hematologiczna,
- ♦ odpowiedź cytogenetyczna,
- ♦ odpowiedź molekularna.

Różnica pomiędzy tymi kategoriami polega na głębokości uzyskanej odpowiedzi i czułości metod używanych do wykrycia komórek białaczki.

Odpowiedź hematologiczna

Występuje, gdy do normy wracają wszystkie parametry morfologii krwi obwodowej i wielkość śledziona. Pewne odchylenia od normy we krwi obwodowej wywołane są wpływem leków – zwykle jednak nie stanowi to problemu w ocenie odpowiedzi przez doświadczonego hematologa. Badanie morfologii krwi obwodowej ma najmniejszą czułość, dlatego mimo osiągnięcia całkowitej odpowiedzi hematologicznej liczba krążących komórek białaczkowych może być nadal bardzo duża i wynosić nawet 10^{12} . Dlatego osiągnięcie jedynie odpowiedzi hematologicznej nie jest zadowalającym wynikiem leczenia.



Rys. 3. Prawidłowy kariotyp vs chromosom Filadelfia.

Odpowiedź cytogenetyczna

Określa odsetek komórek z chromosomem Filadelfia. Całkowita odpowiedź cytogenetyczna oznacza, że w badaniu kariotypu szpiku w żadnej z analizowanych (przynajmniej 20) komórek będących w tzw. metafazie nie wykrywa się chromosomu Filadelfia.

Czułość badania cytogenetycznego pozwala wykryć w przybliżeniu jedną komórkę nieprawidłową wśród 1000 zdrowych. Osiągnięcie całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej wiąże się z udowodnionym już przedłużeniem przeżycia, jednak liczba komórek białaczkowych może w tym stadium być wciąż duża i wynosić 10^{10} .

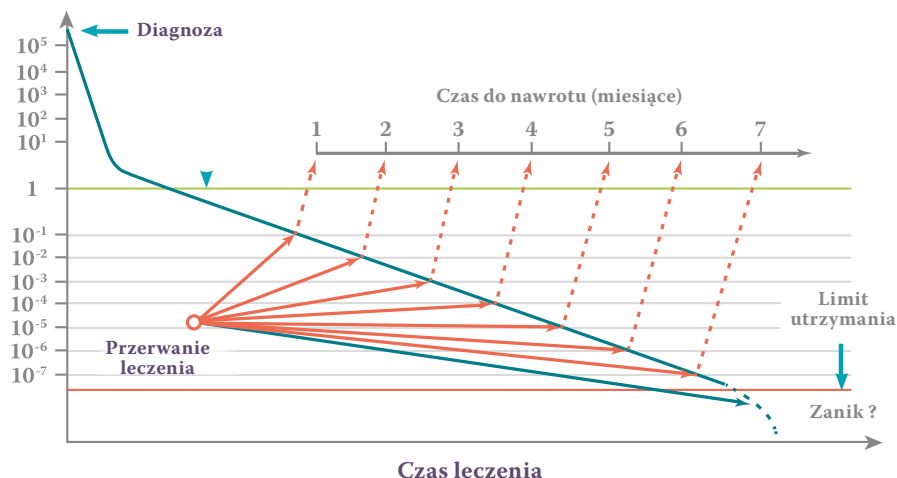
Materiałem do badania cytogenetycznego może być wyłącznie szpik kostny (pobierany podczas punkcji szpiku). W razie niepowodzenia badania cytogenetycznego (najczęstszą przyczyną jest brak komórek dzielących się w pobranym do oceny szpiku

kostnym) można wykonać badanie FISH (możliwa analiza krwi obwodowej), które posiada większą czułość (może wykryć jedną komórkę nieprawidłową wśród 10 000 do 100 000 zdrowych).

Badaniem FISH można potwierdzić obecność lub brak chromosomu Filadelfia, nie nadaje się ono jednak do śledzenia odpowiedzi na leczenie, gdyż nie jest badaniem odpowiednio wystandaryzowanym. Brak komórek dzielących się w badaniu cytogenetycznym szpiku nie jest niekorzystnym czynnikiem rokowniczym i nie rzuca na dalszy przebieg leczenia.

Odpowiedź molekularna

Określa poziom produktu (liczbę transkryptu mRNA) genu BCR-ABL1 pochodzącego z komórek białaczkowych. Ma największą czułość. Gniazdowa polimerazowa reakcja łańcuchowa poprzedzona etapem odwrotnej transkrypcji (RT-PCR) oraz ilościowa



Rys. 4. Hipotetyczny model przetrwania lub eliminacji komórek PBSz.

polimerazowa reakcja łańcuchowa w czasie rzeczywistym (RQ-PCR) potrafią wykryć jedną komórkę nieprawidłową wśród 100 000-1 000 000 komórek zdrowych.

Większa odpowiedź molekularna oznacza zmniejszenie liczby transkryptu (produktu genu) BCR/ABL1 $\leq 0,1\%$ (to tzw. odpowiedź MMR lub MR3) w skali międzynarodowej, co odpowiada zwykle tysiąckrotnej redukcji jego ilości w stosunku do wystandaryzowanej, uśrednionej wartości zbadanej u chorych w chwili rozpoznania w badaniu ilościowym RQ-PCR.

Głęboka odpowiedź molekularna osiągana jest gdy liczba transkryptu genu BCR/ABL1 spada do $\leq 0,01\%$ (to tzw. odpowiedź MR4) lub $\leq 0,0032\%$ (to tzw. odpowiedź MR4,5) w skali międzynarodowej. Materiałem do badania może być szpik lub krew obwodowa (preferowana).

Celem jest kontrolowanie na bieżąco poziomu produktu genu BCR/ABL1 i reagowanie na sygnały świadczące o rodzącej się oporności na leczenie. W ostatnich latach okazało się, że ważna jest wczesna dynamika spadku liczby transkryptu genu BCR/ABL1. Najlepsze rokowanie mają pacjenci, u których w pierwszych 3 miesiącach leczenia doszło do redukcji poziomu BCR/ABL1 do $\leq 10\%$, a po pierwszych 6 miesiącach do $\leq 1\%$.

Niepokojącym sygnałem jest istotny – przynajmniej 100-krotny wzrost poziomu BCR/ABL1 w trakcie leczenia. Mniejsze wahania są obserwowane i nie mają istotnego znaczenia dla rokowania.

W chwili osiągnięcia większej odpowiedzi molekularnej (MMR, MR3) liczba komórek białaczkowych może jeszcze wynosić 10^6 (jeden milion).

Osiągnięcie tego poziomu odpowiedzi jest bardzo ważne, gdyż ryzyko progresji choroby w tym stadium jest minimalne i waha się pomiędzy 0% a 2%. Jednak próba odstawienia leku wiąże się z ponownym zapoczątkowaniem namnażania się komórek białaczkowych i z nawrotem choroby u znakomitej większości chorych w przeciągu kilku miesięcy.

Dzieje się tak także dlatego, że komórki macierzyste szpiku pozostające w stanie „uśpienia” nie są wrażliwe na stosowane inhibitory kinaz tyrozynowych (imatynib, nilotynib, dazatynib, ponatynib, bosutynib) i to one mogą zapoczątkować ponownie proces nowotworzenia komórek nieprawidłowych w chwili odstawienia leczenia IKT.

Badania cytogenetyczne i molekularne ze względu na stopień ich skomplikowania, czułość i konieczność zapewnienia odpowiedniej kontroli jakości powinny być wykonywane w wystandaryzowanych laboratoriach posiadających odpowiednie certyfikaty.



Kiedy wykonuje się poszczególne badania oceniające przebieg leczenia PBSz?

Badania morfologii krwi obwodowej wykonuje się raz w tygodniu w ciągu pierwszego miesiąca leczenia, następnie raz na dwa tygodnie aż do uzyskania całkowitej odpowiedzi hematologicznej. Po jej uzyskaniu badanie to wykonuje się zwykle co 12 tygodni.

Molekularne badanie jakościowe (RT-PCR) i ilościowe (RQ-PCR) wykonuje się w chwili rozpoznania choroby, a następnie RQ-PCR raz na trzy miesiące. U chorych biorących udział w próbach odstawienia leczenia badanie wykonuje się zwykle co miesiąc przez pierwsze 6 miesięcy, co 6 tygodni przez kolejnych 6 miesięcy, następnie co 3 miesiące. Badanie cytogenetyczne wykonywane jest w przypadku braku uzyskania odpowiedzi optymalnej lub utraty dotychczasowej odpowiedzi.

Jak się leczy przewlekłą białaczkę szpikową?



Przewlekłą białaczkę szpikową leczy się najczęściej lekami, w rzadkich przypadkach przeszczepieniem szpiku lub kombinacją obu tych metod. Na początku, do chwili uzyskania wyników badań cytogenetycznych lub molekularnych potwierdzających obecność chromosomu Filadelfia lub genu BCR/ABL1 dopuszczalne jest stosowanie preparatów hydroksymocznika, rzadko obecnie stosowany jest interferon alfa z lub bez arabinozydu cytozyny (Ara-C) w małych dawkach (IFN α ±LDAC).

Preferowanym leczeniem pierwszego wyboru przewlekłej fazy PBSz jest podawanie inhibitorów kinaz tyrozynowych (IKT) jak: imatynib, nilotynib, bosutynib lub dazatynib, gdyż ich skuteczność jest nieporównywalnie większa niż leków wymienionych powyżej.

Lekiem refundowanym w Polsce w leczeniu pierwszego wyboru jest imatynib – inhibitor kinazy tyrozynowej 1. generacji.

Leki drugiej generacji (nilotynib, dazatynib, bosutynib) mimo że zarejestrowane w takim wskazaniu nie uzyskały refundacji w leczeniu

pierwszej linii i są refundowane w leczeniu drugiej linii u chorych z niepowodzeniem lub nietolerancją leczenia imatynibem.

Hydroksymocznik

Hydroksymocznik jest cytostatykiem przyjmowanym doustnie. Hamuje syntezę DNA. Chemioterapia tym lekiem jest z reguły dobrze tolerowana.

Lek skutecznie kontroluje liczbę białych krwinek u większości pacjentów w stabilnej fazie choroby, lecz nie jest w stanie doprowadzić do zmniejszenia liczby komórek białaczkowych zawierających chromosom Filadelfia – wywołuje jedynie odpowiedź hematologiczną.

IFN alfa

IFN alfa jest cytokiną – substancją wytwarzaną przez komórki krwi. Ma działanie przeciwwirusowe, hamuje rozrost komórek szpiku i zmniejsza odsetek komórek zawierających chromosom Filadelfia. Doprowadza do całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej średnio u ok. 20% chorych (0-38%). Jej osiągnięcie wiąże się z przedłużeniem przeżycia.

Zastosowanie tego leku w kombinacji z małymi dawkami chemioterapii lekiem Ara-C ($\text{IFN}\alpha\pm\text{LDAC}$) wywoływało większe odsetki całkowitych odpowiedzi cytogenetycznych, nie wpływało jednak na długość przeżycia. Lek stosuje się w fazie przewlekłej. IFN alfa jest jedynym lekiem bezpiecznym w leczeniu PBSz u kobiet w ciąży. W bardziej zaawansowanych fazach choroby jego skuteczność jest bardzo ograniczona.

Allogeniczna transplantacja (od dawcy spokrewnionego lub niespokrewnionego) komórek hematopoetycznych (allo-HCT)

Pierwsze przeszczepienie szpiku u chorego na PBSz wykonano ok. 40 lat temu. Udowodniono, że zastosowanie chemio- i radio-terapii, których zadaniem jest nieodwracalne zniszczenie komórek krwiotwórczych szpiku biorcy (chorego) oraz następnie podanie takich komórek od zdrowego dawcy daje szansę na wyleczenie PBSz.

Szansę na całkowite wyleczenie stwarza dla 60-70% chorych, zdarzają się jednak nawroty (nawet do 20%). Choć aktualnie rosną wprawdzie bardzo znacznie szanse na znalezienie zgodnego w antygenach zgodności tkankowej (HLA) dawcy szpiku (tzw. przeszczepienia haploidentyczne – od rodzica lub dziecka pacjenta), to jednak wciąż jest to metoda obciążona istotnym ryzykiem bardzo ciężkich powikłań (20-25%).

W dobie leczenia inhibitorami kinaz tyrozynowych (IKT) przeszczepienie allogeniczne zalecane jest w przypadku rozpoznania PBSz w fazie akceleracji lub kryzy blastycznej albo w wypadku progresji do tych faz choroby (zawsze zalecana jest wstępna próba leczenia nilotynibem – w fazie akceleracji, dazatynibem lub bosutynibem – w obu fazach). W przypadku oporności na stosowane inhibitory 2. generacji (nilotynib, dazatynib, bosutynib) lub w razie wykrycia mutacji T315I genu BCR/ ABL1 (dającej oporność na stosowane dotychczas IKT) stosowany jest ponatynib.

Imatynib

Inhibitor kinaz tyrozynowych 1. generacji zastosowany po raz pierwszy w badaniach klinicznych w czerwcu 1998 r. Działa wewnątrz zmutowanych, nieprawidłowych komórek białaczkowych i blokuje sygnał wysyłany przez gen BCR/ABL1 znajdujący się na chromosomie Filadelfia.

Lek przyłączając się do białka bcr/abl – enzymu o aktywności kinazy tyrozynowej blokuje go tylko w komórkach białaczkowych ze zmutowanym genem BCR/ ABL1. Doprowadza to do zahamowania procesu namnażania się nieprawidłowych komórek i powoduje, że są one usuwane z organizmu. Stwarza to szansę na odbudowę szpiku wytwarzającego prawidłowe komórki krwi.

Wyniki leczenia PBSz imatynibem w fazie przewlekłej.

Całkowite przeżycie pacjentów, u których we wczesnej fazie przewlekłej PBSz zastosowano imatynib w dawce 400 mg/d jako lek pierwszego wyboru wynosi 85% po 8 latach obserwacji. Odsetek ten wynosi 93% jeżeli wzięte zostaną pod uwagę zgony w trakcie leczenia spowodowane progresją PBSz.

Odsetek progresji do fazy akceleracji lub kryzy blastycznej w roku 4, 5, 6, 7 i 8 wyniosły odpowiednio 0,9%, 0,5%, 0%, 0% i 0,4%.

Wyniki leczenia PBSz imatynibem w fazie akceleracji.

Podanie imatynibu w dawce 600 mg/d może doprowadzić do uzyskania całkowitej remisji hematologicznej u 37%, a cał-

kowitej remisji cytogenetycznej u 19% chorych. Większa odpowiedź cytogenetyczna utrzymywała się przez 2 lata.

Wyniki leczenia PBSz imatynibem w fazie kryzy blastycznej.

Podając imatynib w dawce 600 lub 800 mg/d można uzyskać całkowitą odpowiedź hematologiczną u ok 34-60% chorych, a całkowitą odpowiedź cytogenetyczną u 12-17%.

Ze względu na niewielkie odsetki uzyskiwanych odpowiedzi i ich krótkotrwałość dla chorych na PBSz w fazie akceleracji lub kryzy blastycznej rekomenduje się leczenie innymi inhibitorami kinaz tyrozynowych (w oparciu o analizę mutacji genu BCR/ABL1) (wszystkie IKT poza nilotynibem mają rejestrację w leczeniu fazy kryzy blastycznej), a następnie przeprowadzenie allogenicznego przeszczepienia szpiku.

Najważniejszym czynnikiem, który wpływa na skuteczność leczenia jest systematyczne przyjmowanie leków.

U pacjentów, którzy w ciągu 3 miesięcy leczenia nie przyjęli 10 tabletek imatynibu (średnio ok 3 tabl. miesięcznie) mieli zmniejszoną szansę na uzyskanie większej odpowiedzi molekularnej w porównaniu z chorymi systematycznie przyjmującymi leczenie - 94% do 14%!

W trakcie terapii imatynibem może dojść do powstania oporności na leczenie.

W zależności od jej przyczyny i nasilenia rozważa się wtedy modyfikację leczenia: zwiększenie dawki imatynibu do 600 mg/d lub 800 mg/d (rzadziej), zastosowanie innych inhibitorów kinaz

Najczęstsze działania niepożądane Imatynibu

Do najczęstszych należały:



obrzęk (powiek i podudzi) (54%-76%)



nudności (43%-73%)



skurcze mięśni (28%-62%)



wymioty (15%-58%)



biegunka (30% - 57%)



krwawienia (19% - 53%)



ból mięśni lub kości (34%-49%)



osłabienie (30%-48%)



zaczerwienienie skóry (32%-47%)



ból stawów (25%-40%)



ból głowy (27%-33%)



zaburzenia trawienia (12%-27%),



duszność (7%-21%)

Dość często dochodzi do obniżenia stężenia fosforu i wapnia zjonizowanego, mogącego być przyczyną uporczywych dolegliwości bólowych układu kostno - stawowego i mięśni.

Poważne i ciężkie działania niepożądane



Poważne i ciężkie działania niepożądane występowały u znacznie mniejszego odsetka chorych:



zmniejszenie ilości krwinek (czerwonych, białych, płytkowych) (<1%-19%)



bóle mięśni lub kości (2%-9%)



biegunka (1%-5%)



problemy z wątrobą (3%-6%)



bóle jamy brzusznej (1%-6%)

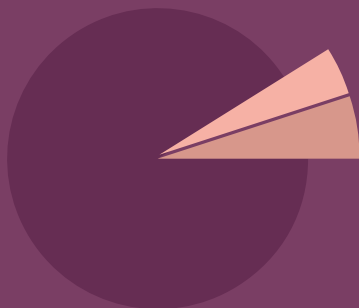


złuszczenie skóry i zaczerwienienie (<1%-15%)



wymioty (<1%-4%)

Imatynib odstawiono z powodu działań niepożądanych u chorych:



- na fazę przewlekłą (4%)

- na fazę akceleracji i fazę kryzy
blastycznej PBSz (5%)

Jeśli pojawią się działania niepożądane, należy jak najszybciej zgłosić je lekarzowi prowadzącemu.



tyrozynowych, zastosowanie allogenicznej transplantacji szpiku lub kwalifikację do badań klinicznych oceniających skuteczność nowych leków.

Wskazówki dotyczące zażywania imatynibu

W leczeniu fazy przewlekłej PBSz zalecana jest dawka imatynibu 400 mg/d. Ze względu na czas połowicznego półtrwania imatynibu (13-16 godzin) wystarcza dawkowanie raz na dobę. Dawka 400 mg/dobę nie musi być modyfikowana w zależności od ciężaru ciała. W fazie akceleracji i kryzy blastycznej PBSz stosuje się zwykle dawkę 600 mg/d.

Nudności, wymioty i biegunka

Nudności to najczęstszy objaw niepożądany leczenia imatynibem. Nudności i wymioty wywołane są miejscowym działaniem drażniącym leku, dlatego występują częściej, gdy imatynib jest przyjmowany na pusty żołądek. Stąd zalecenie przyjmowania leku podczas najobfitszego posiłku dnia. W razie nudności utrzymujących się mimo tego zalecenia stosuje się leki przeciwwymiotne. Biegunka jest także stosunkowo częstym objawem ubocznym leczenia imatynibem (występuje u około 30% leczonych), może być efektem lokalnego działania drażniącego leku i łatwo poddaje się leczeniu.

Obrzęki i zatrzymanie płynów w ustroju

Obrzęki powstają u ponad 50% chorych leczonych imatynibem. Najczęściej występują wokół oczu i są największe nad ranem. Rzadziej obrzęki umiejscawiają się na podudziach i wokół kostek.

Niektórzy pacjenci zaobserwowali, że zmniejszenie spożycia soli pozwala lepiej kontrolować nasilenie obrzęków. W cięższych przypadkach polecane jest stosowanie leków moczopędnych. Nasilone, uogólnione zatrzymanie płynów zdarza się bardzo rzadko (u około 1% pacjentów w fazie przewlekłej i u 3% chorych w fazie kryzy blastycznej), lecz jest powikłaniem potencjalnie zagrażającym życiu. Może objawiać się jako obrzęk płuc, wysięk opłucnowy lub osierdziowy, wodobrzusze lub obrzęk mózgu. Czynniki ryzyka wystąpienia tego powikłania to: płeć żeńska, wiek powyżej 65. roku życia, niewydolność krążenia lub nerek w wywiadzie.

Skurcze mięśni, bóle układu kostno-stawowego

Skurcze mięśni dotyczą najczęściej dłoni, stóp, podudzi i ud. Mają zwykle charakter stały. Pomimo prawidłowych stężeń wapnia zjonizowanego i magnezu, przyjmowanie tych jonów może spowodować zmniejszenie dolegliwości, w przypadkach braku poprawy pod wpływem przyjmowania preparatów wapna i magnezu ulgę przynosi spożywanie toniku zawierającego chininę. Bóle kości i stawów zgłaszane są przez 20-40% leczonych imatynibem. Najczęściej dotyczą kości udowych, piszczelowych, stawów biodrowych i kolanowych.

Rumień skórny

Wywołany lekiem rumień skórny występuje u około 30% pacjentów. Zwykle ma charakter swędzący i występuje najczęściej na podłożu zmian plamkowych na przedramionach, tułowi i – rzadko – na skórze twarzy. W większości przypadków rumień

ma niewielkie nasilenie, charakter samoograniczający się i ustępuje pod wpływem leków przeciwhistaminowych oraz stosowanych miejscowo preparatów steroidowych.

Toksyczność wątrobowa

Najczęściej spotyka się wzrost aktywności transaminaz (niewielkiego stopnia u ok. 10% pacjentów, bardziej nasilona bardzo rzadko), rzadziej dochodzi do podwyższenia stężenia bilirubiny w surowicy krwi. Zaburzenia enzymatycznej funkcji wątroby mogą pojawić się w każdym momencie leczenia imatynibem. Zalecane są okresowe badania funkcji enzymatycznej wątroby w trakcie leczenia.

Inne działania niepożądane Imatynibu

Stosunkowo często dochodzi do wzrostu ciężaru ciała i zwiększonej męczliwości. Zwiększenie ciężaru ciała może być częściowo spowodowane zatrzymaniem w ustroju płynów oraz wzrostem apetytu. Aby temu zapobiec poleca się zmniejszenie ilości spożywanych kalorii i zwiększenie aktywności fizycznej. Zwiększoną męczliwość można częściowo wyjaśnić niedokrwistością o niewielkim nasileniu, towarzyszącą leczeniu imatynibem. Jednak u niektórych pacjentów męczliwość utrzymuje się pomimo normalizacji poziomu hemoglobiny. Parametry niewydolności nerek o niewielkim nasileniu pojawiają się u ok 10-20% chorych, jednak bardzo rzadko (u ok 1% chorych) wiodą do rozwoju bardziej nasilonych stadiów niewydolności.

Inhibitory kinaz tyrozynowych 2. generacji

W Polsce są zarejestrowane trzy preparaty inhibitorów kinaz tyrozynowych 2. generacji (nilotynib, dazatynib i bosutynib) oraz je-

den 3. generacji (ponatynib). Refundację uzyskały dotąd nilotynib i dazatynib w leczeniu drugiej linii. Stosowane są u chorych, którzy nie tolerują leczenia imatynibem lub u których leczenie tym lekiem zakończyło się niepowodzeniem. Oba wykazują się dużą skutecznością, różnią się jednak między sobą stopniem wybiórczego działania na kinazę bcr/abl, siłą działania oraz rodzajem i nasileniem działań niepożądanych. Skuteczność tych preparatów jest największa u chorych w fazie przewlekłej (zwłaszcza jeśli leki stosowane są od samego rozpoznania), mniejsza w bardziej zaawansowanych fazach choroby. O tym, który z nich powinien być zastosowany u konkretnego chorego z nietolerancją lub opornością na leczenie imatynibem powinien zdecydować lekarz prowadzący po analizie mutacji genu BCR/ABL1 i szczegółowym zapoznaniu się z chorobami współwystępującymi oraz ocenie korzyści i ryzyka wynikających z zastosowania danego preparatu. Po zastosowaniu dazatynibu lub nilotynibu u chorych na fazę przewlekłą PBSz nietolerujących lub opornych na imatynib całkowitą odpowiedź hematologiczną uzyskano u 85%-91%, a całkowitą odpowiedź cytogenetyczną u 40%-49% pacjentów (u przeważającej większości odpowiedź ta jest trwała). Skuteczność tych leków zastosowanych u chorych nietolerujących lub opornych na imatynib w fazie akceleracji i kryzy blastycznej PBSz jest mniejsza (całkowitą odpowiedź cytogenetyczną uzyskuje ok. 12%-15% chorych). Nilotynib nie jest zalecany u chorych ze źle kontrolowaną cukrzycą, ze współistniejącą miażdżycą tętnic, z ostrym zapaleniem trzustki lub aktywną chorobą wątroby w wywiadzie, ostrożność w stosowaniu tego leku należy wykazać także w przypadku obecności u chorego czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca. Dazatynib nie jest zalecany u chorych z zastoinową niewydolnością

krążenia zwłaszcza w stanie niewyrównania, z wysiękami opłucnowymi lub osierdziowymi w wywiadzie, rozpoznanym nadciśnieniem płucnym i przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (COPD). Dla bosutynibu nie zidentyfikowano istotnych przeciwwskazań poza chorobą trzustki w przeszłości.

Zalecenia dotyczące przyjmowania nilotynibu i dazatynibu

Nilotynib w leczeniu 2. linii powinien być przyjmowany w dawce początkowej 2×400 mg/d (dawka dobową to 800 mg). Lek powinien być przyjmowany na pusty żołądek (konieczne jest aby nie spożywać żadnych pokarmów w czasie 2 godzin poprzedzających przyjęcie leku i jednej godziny po jego zażyciu. Zalecane jest przyjmowanie w tym czasie jedynie wody). Niezastosowanie się do powyższego zalecenia i przyjęcie leku z pokarmem może niebezpiecznie zwiększyć jego stężenie we krwi i doprowadzić do groźnych dla życia zaburzeń rytmu serca. Dazatynib w leczeniu 2. linii PBSz w fazie przewlekłej powinien być przyjmowany raz dziennie w dawce początkowej 100 mg/d. Może być przyjmowany przed, w trakcie lub po posiłkach. W fazie akceleracji i kryzy blastycznej PBSz stosuje się zwykle dawkę 140 mg/d.

Działania niepożądane nilotynibu i dazatynibu

Do najczęstszych działań niepożądanych nilotynibu (występują u $\geq 10\%$ pacjentów) należą: nudności, wysypka, bóle głowy, zmęczenie, świąd skóry, łysienie, bóle mięśni i bóle brzucha. Dolegliwości te mają najczęściej nasilenie niewielkie do umiarkowanego i zwykle nie wymagają trwałego zmniejszenia dawki bądź odstawienia leku. Toksyczność hematologiczna występuje w postaci małopłytkowości

(18%), neutropenii (15%) i niedokrwistości (8%). Ponadto nilotynib może wywoływać hepatotoksyczność manifestującą się laboratoryjnie wzrostem stężeń bilirubiny, ALT, AST i ALP. Ma ona charakter przejściowy i rzadko wiąże się z uszkodzeniem wątroby. Rzadkim, ale potencjalnie niebezpiecznym działaniem niepożądanym nilotynibu jest wydłużenie odstępu QT spowodowane wpływem leku na fazę repolaryzacji komór serca. Może ono skutkować groźnymi komorowymi zaburzeniami rytmu, zwłaszcza częstoskurczem typu *torsade de pointes*. Dlatego niezbędne jest wykonanie EKG przed włączeniem leczenia oraz okresowo w jego trakcie. Nilotynib może wywoływać zaburzenia metaboliczne: zwiększenie stężenia glukozy, insuliny oraz cholesterolu, dlatego należy okresowo kontrolować te parametry. Do najczęstszych działań niepożądanych dazatynibu, występujących u $\geq 10\%$ pacjentów leczonych w pierwszej linii należą: mielosupresja, retencja płynów (głównie w postaci wysięków opłucnowych), biegunka, bóle głowy, bóle mięśniowo-szkieletowe, wysypka i nudności. U chorych leczonych dazatynibem najczęściej (u $\geq 20\%$ pacjentów) występują: zmniejszenie wytwarzania w szpiku krwinek białych, płytkowych i czerwonych (w dużym nasileniu odpowiednio u 24%, 19% i 12% chorych), zatrzymanie wody w ustroju, biegunka, bóle głowy, duszność, wysypka, zmęczenie, nudności i krwawienia. Po 5-letnim okresie obserwacji, wysięki opłucnowe były najczęstszą postacią toksyczności niehematologicznej dazatynibu – rozwinęły się u 28% pacjentów. W większości przypadków (26%) miały niewielkie nasilenie, a u 62% pacjentów to powikłanie wymagało czasowego odstawienia leku (średnio na 14 dni). Nie przeszkadzało to jednak w osiągnięciu dobrej odpowiedzi na leczenie i jest uważane za korzystny czynnik rokowniczy.

Inhibitory kinaz tyrozynowych a inne leki

Stosowanie innych leków razem z IKT może skutkować zmniejszeniem lub zwiększeniem stężenia IKT, a przez to zmniejszeniem skuteczności leczenia lub zwiększeniem nasilenia działań niepożądanych IKT. Podobnie stężenie innych leków stosowanych z IKT może ulec zmniejszeniu lub zwiększeniu. Dzieje się tak dlatego, że w większości przypadków są one „przerabiane” przez ten sam system enzymatyczny w wątrobie – układ enzymów cytochromu P450. W każdym przypadku wdrożenia nowego leku stosowanego oprócz IKT powinno się powiadomić prowadzącego lekarza o tej zmianie i upewnić się co do bezpieczeństwa takiego leczenia.

Z IKT nie należy jednocześnie przyjmować: leków zawierających paracetamol, preparatów żeń-szenia, ziela dziurawca, grejpfrutów, antybiotyków z grupy makrolidów i ciprofloksacyny, leków przeciwgrzybiczych (ketokonazolu, itraconazolu).

Z dużą ostrożnością należy stosować warfarynę lub acenokumarol wykorzystywane w leczeniu i profilaktyce przeciwzakrzepowej.

Informacje o potencjalnych wzajemnych interakcjach leków zawarte są w tabeli na stronie:

<http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/main-table>

- ♦ **Substraty p450** to leki „przerabiane” przez ten cytochrom – ich metabolizm może zostać zaburzony przez podanie induktora lub inhibitora p450,
- ♦ **Induktory p450** zwiększają aktywność enzymu (stężenie leku na białaczkę może zostać zmniejszone – mniejsza skuteczność leczenia),
- ♦ **Inhibitory p450** zmniejszające aktywność enzymu (stężenie leku na białaczkę może ulec zwiększeniu – nasilenie działań niepożądanych).

