Strategia postępowania z chorymi w fazie przewlekłej PBSz w przypadku niepowodzenia leczenia imatynibem – doświadczenia Kliniki Hematologii w Krakowie

Management strategy of patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase who failed to response to imatinib – Kraków Haematology Clinic experience

dr n. med. Tomasz Sacha, dr n. med. Kajetana Foryciarz, mgr Izabela Florek, dr n. med. Sylwia Czekalska, dr n. med. Magdalena Zawada, mgr Dorota Cwynar, mgr Małgorzata Jakóbczyk, prof. dr hab. n. med. Aleksander B. Skotnicki

Katedra i Klinika Hematologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego
Kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Aleksander B. Skotnicki

For non-commercial use only

STRESZCZENIE

WSTĘP: Inhibitory kinaz tyrozynowych w sposób celowany eliminują komórki przewlekłej białaczki szpikowej. Pojawiająca się na nie oporność była przyczyną opracowania rekomendacji terapeutycznych oraz leków drugiej i kolejnych generacji. Sposób postępowania w oporności może być różny i w dużej mierze zależy od doświadczenia ośrodka leczącego.

CEL PRACY: Retrospektywna ocena wyników leczenia 2. rzutu chorych na przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej, wykazujących oporność na leczenie 1. rzutu imatynibem o różnym nasileniu.

MATERIAŁ I METODY: 73 chorych w wieku 21–80 lat, leczonych w latach 2001–2011 inhibitorami kinaz tyrozynowych 2. rzutu. Badania diagnostyczne kontrolujące przebieg leczenia wykonywano w terminach i/lub według wskazań zgodnych z rekomendacjami ELN.

WYNIKI: Najgorsze rokowanie i wyniki leczenia odnotowano u chorych, którzy podczas leczenia 1. rzutu utracili całkowitą odpowiedź hematologiczną lub nie uzyskali jej. Rokowanie w grupie chorych z odpowiedzią suboptymalną było lepsze niż wśród chorych z opornością pierwotną lub wtórną. Pacjenci, którzy uzyskali większą odpowiedź molekularną do 18 miesięcy od wdrożenia leczenia 1. rzutu imatynibem, znamiennie rzadziej ulegali progresji (2,8% v. 14,1%; p=0,025).

WNIOSKI: Szanse na dobrą odpowiedź na leczenie 2. rzutu maleją w miarę nasilania się oporności na leczenie 1. rzutu i są największe u osób z odpowiedzią suboptymalną. Systematyczna kontrola leczenia może identyfikować grupę chorych, którzy odniosą największą korzyść z wczesnej modyfikacji leczenia.

SŁOWA KLUCZOWE: przewlekła białaczka szpikowa, oporność na inhibitory kinaz tyrozynowych, strategia postępowania w oporności na inhibitory kinaz tyrozynowych

© Medical Education. For private and non-commmercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/OncoReview/index: 26.04.2025; 19:17,32

ABSTRACT

INTRODUCTION: Tyrosine kinase inhibitors eliminate chronic myeloid leukemia cells in a targeted way. The resistance to this therapy was the cause of development of treatment recommendations and drugs of second and subsequent generations. The management strategy in case of resistance can vary and depends largely on the experience of the treating center.

AIM: A retrospective analysis of second line treatment results of patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase showing different intensity of resistance to first line treatment with imatinib.

MATERIALS AND METHODS: 73 patients at the age of 21–80 years were when received second line treatment between 2001 to 2011. Diagnostic tests were performed to control the course of therapy according to the recommendations of ELN.

RESULTS: The worst prognosis and treatment results have been reported in patients who, during first line treatment did not achieved or lost complete hematologic response. Prognosis in patients with suboptimal response was better than among patients with primary or secondary resistance. Patients who achieved a major molecular response until 18 months after implementation of first line therapy with imatinib progressed significantly less frequently (2.8% vs 14.1%; p=0.025).

CONCLUSIONS: The chances of a good response to second line therapy decreases when the intensity of resistance to first line treatment, and are greatest in those with suboptimal response. Systematic monitoring of treatment may identify a group of patients who most benefit from early treatment modification.

KEY WORDS: chronic myeloid leukemia, resistance to tyrosine kinase inhibitors, management of resistance to tyrosine kinase inhibitors

For non-commercial use only

WSTĘP

Odkrycie chromosomu Filadelfia (Ph) [1] oraz powstającego w wyniku jego uformowania chimerowego genu *BCR/ /ABL1* [2] jako zaburzenia genetycznego odpowiadającego za powstanie i rozwój przewlekłej białaczki szpikowej (PBSz) [3] umożliwiło opracowanie i zastosowanie w praktyce klinicznej leków spełniających założenia koncepcji onkologicznego leczenia celowanego. Udowodnienie, że białko powstające na matrycy genu *BCR/ABL1* ma nadmierną aktywność kinazy tyrozynowej [4], otworzyło drogę badaniom, w wyniku których uzyskano imatynib – inhibitor kinazy tyrozynowej (TKI) 1. generacji – lek, który zrewolucjonizował leczenie PBSz. Przełomowe wyniki badań I i II fazy wykazały, że zablokowanie aktywności kinazy tyrozynowej bcr/abl prowadzi do odpowiedzi hematologicznych i cytogenetycznych u większości pacjentów [5]. Imatynib został zarejestrowany i stał się dzięki swojej skuteczności lekiem pierwszego wyboru w terapii PBSz. Jednak już w pierwszym roku leczenia ok. 30% chorych nie uzyskało całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej (CCgR) [6], a u dalszych 10% doszło do nawrotu choroby w ciągu kolejnych pięciu lat obserwacji [7]. Zjawisko oporności na leczenie imatynibem stało się motorem badań nad jej przyczynami i skutecznością większych dawek imatynibu oraz TKI 2. generacji (2GTKI). Na podstawie analiz przebiegu i wyników leczenia PBSz imatynibem w badaniach klinicznych i poza nimi eksperci współpracujący w ramach Europejskiej Sieci Białaczkowej (ELN) formułują uaktualniane rekomendacje dotyczące postępowania leczniczego z chorymi odpowiadającymi nieoptymalnie na imatynib i z pacjentami opornymi lub nietolerującymi tego leku [8, 9]. Charakter powyższych rekomendacji z definicji dopuszcza pewien zakres dowolności w postępowaniu i ich interpretowaniu, stąd sposób leczenia wyżej opisanych grup chorych może różnić się w zależności od preferencji i doświadczenia danego ośrodka klinicznego.

© Medical Education. For private and non-commmercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/OncoReview/index: 26.04.2025; 19:17,32

CEL PRACY

Analiza retrospektywna wyników leczenia 2. rzutu u chorych Kliniki i Katedry Hematologii Collegium Medicum UJ w Krakowie pozostających w fazie przewlekłej PBSz wykazujących oporność na leczenie 1. rzutu imatynibem o różnym nasileniu.

MATERIAŁ I METODY

Badaniem objęto 73 kolejnych chorych w fazie przewlekłej PBSz leczonych w Katedrze i Klinice Hematologii CM UJ w Krakowie, którzy w latach 2001–2011 otrzymali leczenie 2. rzutu. Stanowili oni 41,2% wszystkich leczonych TKI (n=177). Wiek chorych zawierał się w przedziale 21–80 lat (średnia 47,2 roku). W grupie badanej przeważali mężczyźni (n=44; 60,2%). Liczbę i odsetek chorych poszczególnych kategorii ryzyka wg Sokala i Hasforda przedstawiono w tabeli 1. Średni czas od chwili diagnozy do wdrożenia imatynibu wynosił 21,3 miesiąca (1–204 miesiące). U 19 chorych przed wdrożeniem imatynibu stosowano interferon alfa (IFNα). Średnia długość leczenia 2. rzutu wyniosła 15 miesięcy (zakres 1–62 miesiące). Przyczyną wdrożenia leczenia 2. rzutu w 76,7% była oporność (n=56), w 20,5% – odpowiedź suboptymalna (n=15) definiowana zgodnie z rekomendacjami ELN, a w 2,7% (n=2) – nietolerancja imatynibu. Jako leczenie 2. rzutu imatynib w dawce 600 mg/d otrzymało 37 chorych, dazatynib w dawce początkowo 140 mg/d (01.2007–10.2008), następnie 100 mg/d otrzymywało 29 chorych, natomiast nilotynib w dawce 2 × 400 mg/d otrzymywało 7 chorych. Leczenie 2. rzutu kontynuowano u 35 pacjentów (47,9%), 27 chorych (36,9%) wymagało zastosowania leczenia 3. rzutu, a 11 (15,1%) podania leczenia 4. rzutu (rzuty te wyodrębniono dla potrzeb analiz statystycznych – powinny być rozpatrywane jako leczenie sekwencyjne 2. linii). Stosowano definicje i kryteria odpowiedzi hematologicznej, cytogenetycznej i molekularnej rekomendowane przez ELN [8, 9]. Dodatkowo oceniano całkowitą remisję molekularną CMR 4,5log – osiągnięcie 4,5-krotnej redukcji liczby transkryptu w skali logarytmicznej. Badania diagnostyczne kontrolujące przebieg leczenia PBSz za pomocą TKI (morfologia krwi obwodowej, badanie cytologiczne i cytogenetyczne szpiku, trepanobiopsja szpiku, badanie RT i/lub RQ-PCR, badanie mutacji genu *ABL*) wykonywano zgodnie z rekomendacjami ELN. U chorych z odpowiedzią suboptymalną lub niepowodzeniem leczenia 1. rzutu imatynibem badano stężenie tego leku w osoczu krwi. Materiał do badań uzyskiwano drogą nakłucia żyły przedramienia, aspiracji lub trepanobiopsji szpiku kostnego z kolca talerza biodrowego. Badaniom cytogenetycznym poddawano komórki szpiku kostnego (2 ml, pobranego na heparynę litową), hodowane przez 24 godziny i 48 godziny w inkubatorze w temp. 37°C z 5-proc. udziałem CO_2 w warunkach jałowości i pełnej wilgotności. Stosowano RPMI 1640 – Biomed z dodatkiem 10% płodowej surowicy bydlęcej (Sigma). Do medium dodawano każdorazowo 2×10^6 komórek szpiku kostnego/ml hodowli oraz 10 µl GM-CSF (Sigma). Kolcemidem (Gibco) o końcowym stężeniu 0,2 µg/ml zatrzymywano podziały, materiał inkubowano przez 20 min, przenoszono do jałowych 15 ml probówek i wirowano przez 10 minut 1200 obr./min. Po odciągnięciu supernatantu do osadu komórkowego dodawano 0,075M r-r KCl, wywołując szok hipotoniczny. Do osadu mieszanego na wytrząsarce dodawano 15 ml KCl i inkubowano w temperaturze 37°C przez 40 min. Po odwirowaniu (1200 obr./min, 10 min) usuwano supernatant, a osad utrwalano mieszaniną 3:1 metanolu i lodowatego kwasu octowego o temp. -20°C. Czynność powtarzano trzykrotnie. Mieszaninę nanoszono na szkiełka podstawowe, preparaty suszono w temperaturze pokojowej ok. 48 godzin. W celu uzyskania prążków G preparaty trawiono przez kilka, kilkanaście sekund 0,25-proc. roztworem trypsyny (Difco). Następnie płukano w wodzie destylowanej oraz barwiono w barwniku Giemsy przez 2 minuty. Analizę cytogenetyczną prowadzono w jasnym polu przy użyciu mikroskopów Nikon Eclipse 400 oraz Olympus BX51. Uzyskane wyniki zapisywano zgodnie z zasadami Międzynarodowego Systemu Nomenklatury Chromosomów Człowieka ISCN 1999/2005/2009 (International System for Human Cytogenetic Nomenclature).

Badania molekularne: Krew obwodową (10–20 ml) pobierano na EDTA w stosunku 10:1. Komórki jednojądrzaste izolowano w gradiencie gęstości (Histopaque), materiał płukano w PBS i poddawano działaniu roztworu lizującego (Trizol). Uzyskanych $10–20 \times 10^6$ komórek zabezpieczano w -20°C. Izolacji mRNA dokonywano zmodyfikowaną metodą wg Chomczyńskiego i Sacchi, przy użyciu TriPure

TABELA 1.
Wskaźnik rokowniczy Sokala i Hasforda w badanej grupie chorych.

Wskaźnik rokowniczy	Niski n (%)	Pośredni n (%)	Wysoki n (%)
Według Sokala	30 (41,1)	21 (28,8)	22 (30,1)
Według Hasforda	36 (49,3)	25 (34,2)	12 (16,4)

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/OncoReview/index: 26.04.2025; 19:17,32

(Roche Diagnostics). RNA zawieszano w 30 µl wody wolnej od RNAz. Spektrofotometrycznie badano stężenie RNA i jakość próbek, mierząc ich absorbancję w ultrafiolecie, przy długości fali 260, 280 i 320 nm, uzyskując wartości R 1,7–2,2. RNA przechowywano w temperaturze -80°C. Reakcję odwrotnej transkrypcji (RT) prowadzono w objętości 10 µl. Mieszaninę starterów i 500 ng całkowitego RNA ogrzewano przez 10 minut w temp. 70°C w probówkach 0,2 ml, po schłodzeniu inkubowano ją przez 2–3 minuty w lodzie i dodawano 7,5 µl mieszaniny RT-mix z odwrotną transkryptazą (Superscript II – Invitrogen, Roche), mieszaniną nukleotydów, inhibitorem RNaz, random heksamerami, wodą wolną od RNaz i prowadzono reakcję w warunkach opisanych uprzednio [10]. Następnie przeprowadzano ilościową polimerazową reakcję łańcuchową w czasie rzeczywistym (RQ-PCR) przy użyciu aparatu 7500 Fast Real Time PCR System (Applied Biosystems) według technologii TaqMan i wytycznych Europe Against Cancer (EAC), stosując rekomendowane w nich sekwencje starterów i sondy molekularne zgodnie z procedurą opisaną uprzednio [10]. Dla każdej reakcji RQ-PCR kalkulowano poziom czułości poszczególnego testu. Wynik wyrażano w skali międzynarodowej (IS) po konwersji przy użyciu czynnika korygującego (CF=0,226) zgodnie z procedurą opisaną uprzednio [11]. **Badanie mutacji ABL**: Pobranie krwi do analizy, izolację RNA z krwi obwodowej, łańcuchową reakcję poprzedzoną odwrotną transkrypcją (RT-PCR) oraz RQ-PCR przeprowadzono zgodnie z metodyką opisaną wcześniej [10]. Produkty przechowywano w temperaturze 4°C, do czasu wykonania reakcji PCR sekwencyjnej, której poddawano tylko próbki z Ct (*treshhold cycle*) dla genu *ABL* pomiędzy 20 a 28. Używano 2–4 µl produktu PCR oraz starterów wykorzystywanych uprzednio do reakcji wewnętrznej PCR. Sekwencjonowanie prowadzono w kierunku sensownym i antysensownym. Mieszaninę reakcyjną BigDye® version 3.1 rozmrażano na lodzie bez dostępu światła. Dla każdego startera użytego do wewnętrznej reakcji PCR sporządzano oddzielną mieszaninę reakcyjną o składzie: 1 µl 5× Buffer, 4 µl mieszaniny reakcyjnej Big Dye 3 Sequencing i 3,2 µl startera. PCR sekwencyjną, a następnie oczyszczanie produktu prowadzono zgodnie z metodyką opisaną uprzednio [10] i poddawano dwugodzinnej elektroforezie sekwencyjnej w żelu poliakrylamidowym (POP-6™ Polymer Applied Biosystems) w analizatorze AbiPrism 310. Otrzymane sekwencje nukleotydów porównywano z sekwencjami referencyjnymi w bazach genowych (nr sekwencji: M14752, X16416, U07563) oraz analizowano, stosując program FinchTV. Materiał z mutacją genu *BCR/ABL* wykrytą u chorego po raz pierwszy badano ponownie, używając odrębnej próbki krwi lub odrębnego RNA. Pobrane, odwirowane i zamrożone próbki krwi do badania stężenia imatynibu w surowicy wysyłano w ramach współpracy w programie EUTOS do Bordeaux. Odpowiedź optymalną, suboptymalną i niepowodzenie leczenia imatynibem oraz 2GTKI definiowano zgodnie z zaleceniami ELN. W latach 2006–2009 korzystano z ich I edycji [8], po roku 2009 – z II edycji [9]. U chorych z odpowiedzią suboptymalną wykonywano analizę liczby transkryptu genu *BCR/ABL1*, analizę mutacji ABL oraz, po uzyskaniu możliwości wykonania tego badania w Bordeaux, analizę stężenia imatynibu w surowicy krwi. Dalsze leczenie uzależniano od wyników powyższych badań. U chorych, u których wykryto mutację T315I genu ABL, odstawiano TKI i (jeśli nie było przeciwwskazań) kierowano do alogenicznej transplantacji komórek hemopoetycznych. W przypadku wykrycia innej mutacji podawano inhibitor o przewidywanej, początkowo na podstawie badań in vitro, a później badań klinicznych, największej mocy hamowania zmutowanej kinazy [9].

U pacjentów z odpowiedzią suboptymalną lub niepowodzeniem leczenia imatynibem, ze stężeniem tego leku >1000 ng/ml w dalszym leczeniu stosowano 2GTKI. W ocenianym okresie leczenia dostępnym leczeniem 2. rzutu u większości chorych było zastosowanie większej dawki imatynibu, dazatynibu (od stycznia 2007 r.), początkowo w dawce 140 mg/d (od października 2008 r. – 100 mg/d), nilotynibu (od października 2008 r.) po uwzględnieniu tych leków w programie terapeutycznym. **Metody statystyczne**: Zaplanowane analizy wykonywano w grupach pacjentów o liczebności zależnej od dostępności kompletnych danych. Badanie zależności między dwiema cechami jakościowymi przeprowadzono testem Chi^2. Do analizy przeżycia całkowitego i wolnego od progresji stosowano metody analizy przeżycia, krzywe wykreślano metodą Kaplan-Meier. Dwie krzywe przeżycia porównywano testem Log-rank. Za statystycznie znamienne przyjmowano wyniki testów, których poziom istotności był większy lub równy 0,05 ($p \leq 0,05$). Obliczenia przeprowadzono z wykorzystaniem pakietu statystycznego STATISTICA 9 PL.

WYNIKI

Oporność pierwotna: Spośród 10 pacjentów, którzy nie osiągnęli CHR podczas leczenia 1. rzutu, u 6 doszło do progresji choroby. Odnotowano 8 zgonów (2 zgony bez

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/OncoReview/index: 26.04.2025; 19:17,32

związku z PBSz) w toku dalszego leczenia. Całkowitą odpowiedź cytogenetyczną (CCgR) uzyskał 1 chory spośród 9, którzy otrzymali leczenie 2. rzutu. Ten sam chory uzyskał większą odpowiedź molekularną (MMR) i całkowitą remisję molekularną 4log (CMR 4log). Chory ten nie uzyskał CMR 4,5log. Spośród 25 pacjentów bez uzyskanej CCgR u 1 pacjenta doszło do progresji i zmarł on w toku dalszego leczenia. 12 chorych uzyskało CCgR (48%), u 7 stwierdzono MMR (28%), a CMR 4log i CMR 4,5log osiągnęło odpowiednio 5 chorych (20%) i 1 chory (4%).

Oporność wtórna: Spośród 7 pacjentów, którzy utracili CHR, u 5 doszło do progresji choroby, w tym u 3 do zgonu z tego powodu. Żaden z chorych tej grupy nie uzyskał CCgR, MMR, CMR 4log ani CMR 4,5log w toku dalszego leczenia. Nie odnotowano zgonu ani progresji wśród 14 pacjentów, którzy utracili CCgR podczas leczenia 1. rzutu. W toku leczenia 2. rzutu CCgR uzyskało 8 chorych (57,1%), MMR – 3 chorych (21,4%), CMR 4log stwierdzono u 2 chorych (14,2%), a CMR 4,5log – u 1 chorego (7,1%). **Odpowiedź suboptymalna**: MMR do 18 miesięcy leczenia imatynibem nie osiągnęło lub utracił o 14 chorych, u jednej osoby nie osiągnięto CCgR w czasie przewidzianym przez rekomendacje ELN dla odpowiedzi optymalnej. Nie odnotowano zgonów w tej grupie chorych. U jednego pacjenta doszło do progresji choroby w toku leczenia 2. rzutu. Spośród 13 ocenionych pacjentów, którzy otrzymali leczenie 2. rzutu, MMR uzyskało 8 (61,5%), CMR 4log –5 (38,5%), a CMR 4,5log 2 (15,4%) chorych. Pacjenci, którzy uzyskali MMR do 18 miesięcy od wdrożenia leczenia 1. rzutu imatynibem, znamiennie rzadziej ulegali progresji podczas całego leczenia TKI (2,8%) niż chorzy, którzy nie osiągnęli MMR do 18 miesięcy (14,1%) (p=0,025). Wyniki leczenia 2. rzutu nie różniły się istotnie między grupami pacjentów: otrzymujących imatynib w dawce 600 mg/d, dazatynib i nilotynib. Różnice procentu uzyskiwanych odpowiedzi optymalnych, suboptymalnych, niepowodzenia leczenia wg kryteriów ELN oraz progresji PBSa nie osiągały istotności statystycznej (tab. 2). U pacjentów otrzymujących dazatynib znamiennie rzadziej dochodziło do utraty CCgR (u 3,8% chorych) niż w grupie leczonej imatynibem w dawce 600 mg/d (u 25,6% chorych) (p=0,01). Wśród pacjentów otrzymujących dazatynib odnotowano istotnie większy odsetek braku odpowiedzi na leczenie na końcu okresu obserwacji (u 28,1%) niż u chorych leczonych imatynibem w dawce 600 mg/d (11,9%) (p=0,038). W 10-letniej obserwacji prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego w grupie pacjentów leczonych w 1. rzucie imatynibem w dawce 400 mg/d, a następnie w 2. rzucie imatynibem w dawce 600 mg/d było znamiennie większe (98%) niż u chorych otrzymujących dazatynib jako leczenie 2. rzutu (38%). Wśród pacjentów, którzy odpowiadali na leczenie 2. rzutu, CMR 4,5log oceniana na końcu okresu obserwacji istotnie częściej występowała u pacjentów leczonych dazatynibem (12,5%) niż u chorych otrzymujących imatynib w dawce 600 mg/d (2,4%) (p=0,043).

OMÓWIENIE

Celem leczenia PBSz jest uzyskanie jak najdłuższego przeżycia o jak najwyższej jakości. Drogą wiodącą do tego celu jest uzyskanie za pomocą inhibitorów kinaz tyrozynowych jak najszybszej i jak największej redukcji liczby komórek białaczkowych. Kryteria odpowiedzi na leczenie TKI rekomendowane przez ELN kładą szczególny nacisk na systematyczną ocenę postępów leczenia i czas uzyskania poszczególnych rodzajów odpowiedzi. Ich przestrzeganie znacznie ułatwia identyfikację chorych, u których konieczna jest wczesna modyfikacja terapii, aby osiągnąć zakładany wynik leczenia. Powyższym zasadom podporządkowana była strategia postępowania z chorymi na PBSz. Rodzaj odpowiedzi uzyskanej podczas leczenia 1. rzutu wyraża

TABELA 2.
Odpowiedź na koniec okresu obserwacji w zależności od rodzaju leczenia 2. rzutu TKI.

Rodzaj remisji	Imatynib 600 mg/d	Dazatynib	Nilotynib	Razem
Bez odpowiedzi	5	8	2	15
CHR	8	5	1	14
CCgR	11	6	1	18
MMR	4	3	2	9
CMR 4log	5	3	0	8
CMR 4,5log	1	4	0	5
MCgR	3	0	1	4
Ogółem	37	29	7	73

© Medical Education. For private and non-commmercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/OncoReview/index: 26.04.2025; 19:17,32

pośrednio nasilenie oporności na stosowane leczenie. Brak możliwości osiągnięcia CHR świadczy o istotnej pierwotnej oporności na leczenie, a jej utrata – o dynamicznie rozwijającej się oporności wtórnej. Utrata CHR wiąże się z niewielką szansą na uzyskanie CCgR (26%) w toku leczenia 2. rzutu dazatynibem, wpływa też negatywnie na przeżycie wolne od zdarzeń (EFS) (2-letnie EFS 61%) [12]. Szansa na uzyskanie CCgR i lepszych parametrów EFS w toku leczenia 2. rzutu jest znacząco większa u chorych, którzy osiągnęli CHR i większą odpowiedź cytogenetyczną (MCgR), a następnie utracili jedynie MCgR, niż u pacjentów tracących także CHR (odpowiednio szansa na CCgR 72% v. 42% i 2-letnie EFS 89% v. 29%) [12]. W badanej grupie chorych zaobserwowano podobne zależności. Najmniejsze szanse uzyskania całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej i większej odpowiedzi molekularnej na leczenie 2. rzutu mieli chorzy, którzy w toku leczenia 1. rzutu nie osiągnęli lub utracili CHR. W powyższej grupie chorych odnotowano także najwięcej zgonów i progresji. Istotnie większe szanse na osiągnięcie CCgR i MMR mieli pacjenci, którzy w toku leczenia 1. rzutu nie uzyskali, bądź utracili CCgR z zachowaną CHR. Zaobserwowano trend (ze względu na małą liczebność grup niemożliwe było wykazanie istotności statystycznej) do częstszego uzyskiwania odpowiedzi cytogenetycznej i molekularnej przez chorych z opornością wtórną niż przez chorych z opornością pierwotną. Pacjenci, którzy w toku leczenia 1. rzutu uzyskali odpowiedź suboptymalną, choć mogą według rekomendacji ELN odnieść korzyść z kontynuacji dotychczasowego leczenia, to jednak mają mniejsze szanse na uzyskanie odpowiedzi optymalnej i dlatego mogą kwalifikować się do modyfikacji terapii [9]. Potwierdzeniem tej tezy były wyniki badania z Hammersmith, które wykazały m.in., że chorzy osiągający tylko odpowiedź suboptymalną mieli wyraźnie gorsze rokowanie niż pacjenci z odpowiedzią optymalną [13]. W badanej grupie wśród chorych z odpowiedzią suboptymalną przeważały osoby, które nie osiągnęły MMR po 18 miesiącach leczenia 1. rzutu. U chorych z tej grupy dokonywano modyfikacji terapii i podawano 2. rzut leczenia. Pacjenci należący do tej grupy po zastosowaniu leczenia 2. rzutu mieli większe szanse na uzyskanie MMR oraz CMR 4log i CMR 4,5log niż osoby, u których leczenie zmieniono z powodu wystąpienia oporności na leczenie. Powyższa obserwacja jest zgodna z wynikami podkreślającymi wagę wyodrębnienia odpowiedzi suboptymalnej w kryteriach odpowiedzi na leczenie TKI [13] oraz zasadność modyfikacji leczenia w przypadku uzyskania odpowiedzi suboptymalnej. W badanej grupie chorych u osób, które uzyskały MMR do 18 miesięcy od wdrożenia leczenia 1. rzutu imatynibem, znamiennie rzadziej następowała progresja podczas dalszego leczenia TKI (2,8%) niż u chorych bez MMR osiągniętej do 18. miesiąca leczenia 1. rzutu (14,1%; p=0,025). Powyższa obserwacja jest zgodna z wynikami badania, w którym chorzy osiągający MMR w 12. lub 18. miesiącu leczenia mieli w porównaniu z grupą pacjentów bez MMR znacząco mniejsze ryzyko utraty CCgR podczas terapii 2. rzutu [14]. Poza badaniem IRIS [15] znaczenie uzyskania MMR do 18 miesięcy leczenia 1. rzutu dla poprawy przeżycia wolnego od zdarzeń niekorzystnych, wolnego od progresji i przeżycia całkowitego odnotowano w czterech innych, niezależnych badaniach [16–19]. Różnice w odsetku pacjentów tracących CCgR w trakcie leczenia 2. rzutu oraz w odsetku chorych z CMR 4,5log na końcu okresu obserwacji na korzyść dazatynibu w porównaniu z imatynibem w dawce 600 mg/d świadczą o sile działania in vivo tego inhibitora kinazy tyrozynowej. Fakt występowania w grupie chorych otrzymujących imatynib w dawce 600 mg/d mniejszego odsetka osób bez odpowiedzi na leczenie w chwili zakończenia obserwacji oraz uzyskiwania lepszego przeżycia całkowitego niż u pacjentów otrzymujących dazatynib w 2. rzucie leczenia może wiązać się z kwalifikacją chorych do poszczególnych rodzajów leczenia. Terapię dazatynibem stosowano u większości osób z bardziej wyrażoną opornością na leczenie 1. rzutu (brak osiągnięcia albo utrata CHR lub CCgR), natomiast leczenie imatynibem w dawce 600 mg/d podawano w większości chorym z mniej nasiloną opornością (w przypadku braku osiągnięcia lub utraty MMR).

WNIOSKI

1. Szansa na uzyskanie dobrej odpowiedzi terapeutycznej podczas leczenia 2. rzutu zależy istotnie od nasilenia oporności wyrażanego rodzajem odpowiedzi uzyskanej podczas leczenia 1. rzutu (najmniejsze szanse na odpowiedź na leczenie 2. rzutu mieli chorzy, którzy w toku leczenia 1. rzutu nie osiągnęli lub utracili CHR).
2. Największe szanse na uzyskanie MMR lub CMR (4log i 4,5log) mają chorzy z suboptymalną odpowiedzią na leczenie 1. rzutu.
3. Uzyskane wyniki wskazują, że należy systematycznie kontrolować skuteczność leczenia 1. rzutu i dokonywać jego modyfikacji wcześnie, już w przypadku uzyskania jedynie odpowiedzi suboptymalnej, zanim dojdzie do pojawienia się bardziej nasilonych cech oporności.

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/OncoReview/index: 26.04.2025; 19:17,32

Piśmiennictwo

1. Nowell P.C., Hungerford D.A.: A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. Science 1960; 132: 1497-500.
2. Groffen J., Stephenson J.R., Heisterkamp N., de Klein A., Bartram C.R., Grosveld G.: Philadelphia chromosomal breakpoints are clustered within a limited region, bcr, on chromosome 22. Cell 1984; 36(1): 93-9.
3. Shtivelman E., Lifshitz B., Gale R.P., Canaani E.: Fused transcript of abl and bcr genes in chronic myelogenous leukaemia. Nature 1985; 315(6020): 550-4.
4. Konopka J.B., Watanabe S.M., Witte O.N.: An alteration of the human c-abl protein in K562 leukemia cells unmasks associated tyrosine kinase activity. Cell 1984; 37(3): 1035-42.
5. Kantarjian H., Sawyers C., Hochhaus A. et al.: Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. N. Engl. J. Med. 2002; 346: 645-652.
6. O'Brien S.G., Guilhot F., Larson R.A. et al.: Imatinib compared with interferon and low dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. N. Engl. J. Med. 2003; 348: 994.
7. Druker B.J., Guilhot F., O'Brien S.G. et al.: Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. N. Engl. J. Med. 2006; 355: 2408-2417.
8. 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 the European Leukemia Net. Blood 2006; 108: 1809-1820.
9. 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.
10. Czekalska S., Zawada M., Florek I.: Oznaczenie obecności i poziomu ekspresji genu fuzyjnego BCR/ABL oraz mutacji w genie ABL związanych z opornością na leczenie. W: Hematologia molekularna: patogeneza, patomechanizmy i metody badawcze. Witt M., Szczepański T., Dawidowska M. (red.). Ośrodek Wydawnictw Naukowych, Poznań 2009: 275.
11. Sacha T., Zawada M., Czekalska S. et al.: Standaryzacja ilościowej oceny ekspresji genu BCR-ABL metodą RQ-PCR u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową we współpracy z European Leukemia Net. Przegl. Lek. 2010; 67: 454.
12. Quintás-Cardama A., Cortes J.E., O'Brien S. et al.: Dasatinib early intervention after cytogenetic or hematologic resistance to imatinib in patients with chronic myeloid leukemia. Cancer 2009 Jul 1; 115(13): 2912-21.
13. Marin D., Milojkovic D., Olavarria E. et al.: European Leukemia Net criteria for failure or suboptimal response reliably identify patients with CML in early chronic phase treated with imatinib whose eventual outcome is poor. Blood 2008; 112: 4437-4444.
14. Franceschino A., Tornaghi L., Piazza R. et al.: Imatinib failed to eradicate chronic myeloid leukemia in a patient with minimal residual disease. Haematologica 2006; 91(6 Suppl): ECR14.
15. Hughes T., Hochhaus A., Branford S. et al.: Reduction of BCR-ABL transcript levels at 6, 12, and 18 months correlates with long-term outcomes on imatinib (IM) at 72 mo: An analysis from the inter-national randomized study of interferon versus STI571 (IRIS) in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia (CML-CP). Blood 2008; 112: 129-130 (abstr. 334).
16. Press R.D., Love Z., Tronnes A.A. et al.: 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.
17. Press R.D., Galderisi C., Yang R. et al.: A half-log increase in BCR-ABL RNA predicts a higher risk of relapse in patients with chronic myeloid leukemia with an imatinib-induced complete cytogenetic response. Clin. Cancer Res. 2007; 13: 6136-6143.
18. Muller M.C., Hanfstein B., Erben P. et al.: Molecular response to first line imatinib therapy is predictive for long-term event-free survival in patients with chronic-phase chronic myelogenous leukaemia: An interim analysis of the randomized German CML study IV. Blood 2008; 112: 129 (abstr. 3331).
19. Branford S., Lawrence R., Grigg A. et al.: Long-term follow-up of patients with CML in chronic phase treated with first-line imatinib suggests that earlier achievement of a major molecular response leads to greater stability of response. Blood 2008; 112: 735-736 (abstr. 2113).

Adres do korespondencji:
dr n. med. Tomasz Sacha
Katedra i Klinika Hematologii
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego
ul. Kopernika 17, 31-501 Kraków
tel.: (12) 424-76-00
e-mail: sachatom@gmail.com

© Medical Education. For private and non-commmercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/OncoReview/index: 26.04.2025; 19:17,32