

## 1.3. Przewlekła białaczka szpikowa

Tomasz Sacha

### 1.3.1. Definicja

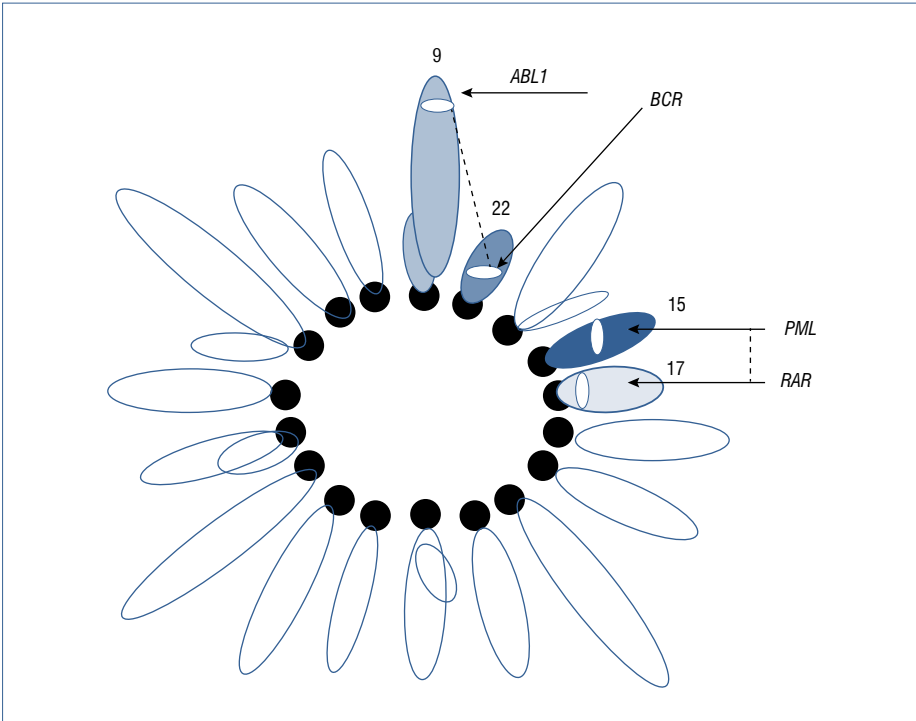
Przewlekła białaczka szpikowa (CML, *chronic myelogenous leukemia*) jest jednym z przewlekłych nowotworów mieloproliferacyjnych układu krwiotwórczego. Jego istotą jest klonalny rozrost wielopotencjalnej, nowotworowo zmienionej komórki macierzystej, zawierającej nieprawidłowy gen fuzyjny *BCR/ABL1*, powstający na chromosomie 22. (tzw. chromosom Filadelfia [Ph, *Philadelphia*]) w rezultacie wzajemnej translokacji między chromosomami 9. i 22. pary.

### 1.3.2. Epidemiologia

Przewlekła białaczka szpikowa stanowi około 15% wszystkich białaczek. Roczną zapadalność określono w ramach ogólnoeuropejskiego rejestru EUTOS (*The European Treatment Outcome Study*) [1]: w Europie wynosi średnio 1,02/100 tys., a w Polsce 0,72/100 tys. Na CML chorują nieco częściej mężczyźni niż kobiety (1,3:1). Może wystąpić w każdym wieku, jej szczyt zachorowania przypada na 4. i 5. dekadę życia.

### 1.3.3. Etiopatogeneza

Etiologia CML nie jest znana. Jedynym poznanym czynnikiem etiologicznym zwiększającym ryzyko zachorowania jest promieniowanie jonizujące. Brak jednoczesnego występowania tego schorzenia u bliźniąt monozygotycznych wskazuje, że jest to choroba nabyta. U jej podłoża leży powstanie chromosomu Ph (skrótowy chromosom 22q-) zawierającego gen *BCR/ABL1*, który powstaje w wyniku wzajemnej translokacji między fragmentami



**Rycina 1.3.1.** Rozeta metafazalna z chromosomami 9. i 22. pary (na podstawie [2]); *ABL1* (*Abelson murine leucemia*) — protoonkogen mysiej białaczki Abelsona; *BCR* (*breakpoint cluster region*) — region złamań chromosomu; *PML* (*promyelocytic leukemia gene*) — gen białaczki promielocytowej; *RAR* (*retinoic acid receptor*) — gen dla receptora kwasu retinowego

długich ramion chromosomu 9. pary (9q34), zawierającego protoonkogen białaczki mysiej Abelsona (*ABL1*), oraz chromosomu 22. pary, który pęka w miejscu zwanym *BCR* (*breakpoint cluster region*). Przypuszcza się, że w powstawaniu tej aberracji znaczenie ma bezpośrednia bliskość tych chromosomów w rozecie metafazalnej, w której znajdują się w kluczowej fazie cyklu komórkowego (ryc. 1.3.1) [2]. Na matrycy fuzyjnego genu *BCR/ABL1* powstaje białko enzymatyczne p210, p190 lub p230 bcr/abl o nadmiernej aktywności kinazy tyrozynowej. Pełni ono główną rolę w procesie transformacji białaczkowej i autonomicznej proliferacji nowotworowych komórek hematopoetycznych. Kinaza tyrozynowa *BCR/ABL* przyłącza lub fosforyluje ponad 20 innych białek regulujących różne funkcje komórkowe, co skutkuje między innymi upośledzeniem adhezji komórek białaczkowych do komórek podścieliska szpiku i naciekaniem narządów pozaszpikowych, zablokowaniem apoptozy i utratą kontroli nad cyklem komórkowym [3]. W bardziej zaawansowanych fazach choroby obserwuje się nasilenie się niestabilności genetycznej, która prowadzi do ewolucji klonalnej, czyli pojawiania się nowych, nieobecnych wcześniej zaburzeń cytogenetycznych w klonie komórek białaczkowych Ph(+) [4]. Do najczęstszych aberracji wyprzedzających progresję choroby należą: trisomia 8 pary (+8), występowanie izochromosomu 17 i(17q), pojawienie się dodatkowego chromosomu Ph oraz trisomia

19 pary (+19) [5]. Skutkiem tych aberracji genetycznych jest narastanie zaburzeń procesów proliferacji, różnicowania, apoptozy i adhezji, co wpływa na rozwój fazy akceleracji (AP, *acceleration phase*) i kryzy blastycznej (BP, *blastic phase*) [6].

### 1.3.4. Obraz kliniczny

U 30–40% chorych CML rozpoznaje się przypadkowo, najczęściej podczas rutynowo wykonywanych badań kontrolnych morfologii krwi obwodowej. U pozostałych w chwili rozpoznania najczęściej występują: pogorszenie samopoczucia, zwiększona męczliwość, zmniejszona tolerancja wysiłku, utrata apetytu i masy ciała, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej i nadmierna potliwość. Te niespecyficzne objawy narastają stopniowo w ciągu tygodni lub miesięcy. Rzadziej w chwili rozpoznania pojawiają się objawy o większym nasileniu, wynikające z przyspieszonego metabolizmu (znacznie wzmożona nocna potliwość, nietolerancja ciepła, istotna utrata masy ciała), ze zwiększonego stężenia kwasu moczowego (ból stawów), z dużej liczby leukocytów ( $> 200\text{--}300$  tys./ $\mu\text{l}$ ) i zespołu nadmiernej lepkości krwi (szum w uszach, zaburzenia świadomości, zaburzenia widzenia, bóle głowy, objawy hipoksemii, priapizm; dotyczą ok. 10% chorych), a także związane z powiększeniem śledziony i wątroby (ból w lewym podżebrzu, uczucie wypełnienia w jamie brzusznej; obecne u 30–40% pacjentów w chwili rozpoznania). Rzadko pojawia się silny ból śledziony wywołany zawałem śledziony lub zapaleniem jej torebki. Do samoistnego pęknięcia śledziony, pojawienia się objawów pokrzywki (związanej ze zwiększeniem stężenia histaminy we krwi) oraz moczówki (ustępującej po podaniu wazopresyny) dochodzi bardzo rzadko. Wyjątkowo rzadko występują neutrofilowe zapalenie skóry (zespół Sweet) oraz plamisto-grudkowe fioletowe zmiany skóry tułowia, ramion i twarzy, którym towarzyszą wyższe temperatury ciała.

### 1.3.5. Diagnostyka

#### 1.3.5.1. Badania laboratoryjne

##### 1.3.5.1.1. Morfologia krwi obwodowej

Neutrofilowa leukocytoza zwykle przekracza 20 tys./ $\mu\text{l}$  (wartość średnia to ok. 100 tys./ $\mu\text{l}$ ). W leukogramie obecne są komórki układu neutrofilopoetycznego we wszystkich etapach dojrzwania, często obecne są blasty, których odsetek zwiększa się w miarę wzrostu leukocytozy, jednak zwykle w chwili rozpoznania nie przekracza 10%. Bazofilia oraz nadpłytkowość (obecna u ok. 30% chorych w chwili rozpoznania) może na kilka lat wyprzedzać pojawienie się leukocytozy. Niedokrwistość rzadko występuje w chwili diagnozy, pojawia się i towarzyszy często progresji do fazy AP lub BP.

##### 1.3.5.1.2. Badania szpiku kostnego, badania cytologiczne i cytogenetyczne

Niezbędnym badaniem w chwili diagnozy jest punkcja aspiracyjna szpiku. Dostarcza ona materiału do oceny cytologicznej (mielogramu) oraz badania kariotypu (tab. 1.3.1). Mielogram informuje między innymi o odsetku blastów i bazofilów, który w chwili rozpoznania CML jest (obok odsetka tych komórek we krwi obwodowej) jednym z kryteriów definiujących fazę choroby (tab. 1.3.2). Preparat szpiku jest najczęściej bogatokomór-

**Tabela 1.3.1. Badania laboratoryjne w diagnostyce i ocenie skuteczności leczenia inhibitorami kinaz tyrozynowych (TKI, tyrosine kinase inhibitors)**

| Badanie                                    | Terminy wykonania  |
|--|--|
| Morfologia krwi obwodowej                  | Diagnoza<br>Nie rzadziej niż co 2 tygodnie do potwierdzenia CHR, następnie nie rzadziej niż raz na 3 miesiące lub wg potrzeby  |
| Trepanobiopsja                             | Diagnoza opcjonalnie   |
| Cytogenetyka klasyczna (punkcja szpiku)    | Diagnoza<br>Po 3 miesiącach w przypadku poziomu $BCR/ABL1 > 10\%$<br>Po 6 miesiącach w przypadku poziomu $BCR/ABL1 > 1\%$<br>Po 12 miesiącach, następnie co 12 miesięcy, jeśli regularna kontrola RQ nie jest możliwa<br>W przypadku niepowodzenia (oporność pierwotna i wtórna)<br>W przypadku niewyjaśnionej niedokrwistości, leukopenii lub małopłytkowości |
| Molekularne RT-PCR multipleks RQ-PCR [IS]* | Diagnoza<br>Co 3 miesiące  |
| Analiza mutacji genu <i>ABL1</i>           | W przypadku niepowodzenia leczenia, progresji do bardziej zaawansowanej fazy CML, utraty MMR<br>Zawsze przed zmianą na inny TKI z powodu oporności   |

\*Optymalnie w laboratoriach referencyjnych z uzyskanym czynnikiem konygującym (CF, *conversion factor*) (aktualny wykaz na stronie Polskiego Towarzystwa Genetyki Człowieka); hybrydizacja fluorescencyjna *in situ* do jąder komórkowych w interfazie nie jest zalecana do oceny odpowiedzi częściowej (jedynie jako metoda potwierdzająca uzyskanie całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej (CCyR, *complete cytogenetic response*), jeśli analiza cytogenetyczna nie jest możliwa lub niemiarodajna, konieczna ocena  $\geq 200$  jąder komórkowych; CHR (*complete hematologic response*) — całkowita odpowiedź hematologiczna; [IS] (*international scale*) — skala międzynarodowa; MMR (*major molecular response*) — większa odpowiedź molekularna; stężenie  $BCR/ABL/ABL$  lub w stosunku do innego genu referencyjnego  $\leq 0,1\%$  [IS]; RT-PCR (*reverse transcriptase polymerase chain reaction*) — reakcja łańcuchowa polimerazy poprzedzona odwrotną transkrypcją; RQ-PCR (*real-time quantitative polymerase chain reaction*) — ilościowa polimerazowa reakcja łańcuchowa w czasie rzeczywistym

**Tabela 1.3.2. Kryteria faz akceleracji i kryzy blastycznej przewlekłej białaczki szpikowej (CML, *chronic myelogenous leukemia*) według ELN (*European LeukemiaNet*) (zmodyfikowane)**

| Kryteria fazy akceleracji* CML według ELN  |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"> <li>15–29% blastów we krwi lub szpiku kostnym</li> <li>Łącznie <math>&gt; 30\%</math> blastów i promielocytów we krwi lub szpiku, lecz <math>&lt; 30\%</math> samych blastów</li> <li>Odsetek bazofilów we krwi obwodowej lub szpiku <math>\geq 20\%</math></li> <li>Długotrwała małopłytkowość <math>&lt; 100</math> G/l niezwiązana z terapią</li> <li>Pojawienie się ewolucji klonalnej w komórkach Ph(+)</li> </ol> |
| Kryteria fazy kryzy blastycznej CML według ELN   |
| <ol style="list-style-type: none"> <li>Blasty stanowią <math>\geq 30\%</math> leukocytów krwi obwodowej lub komórek jądrzastych szpiku</li> <li>Pozaszpikowa proliferacja blastów</li> </ol>   |

\*Do rozpoznania fazy akceleracji wystarczy spełnienie jednego z wymienionych kryteriów; Ph (*Philadelphia*) — chromosom Filadelfia

kowy, obserwuje się zwiększony odsetek prawidłowo dojrzewających do stadium segmenta komórek linii neutrofilopoetycznej, zwykle zwiększa się także odsetek komórek linii megakariopoetycznej; często obserwowana jest redukcja odsetka komórek linii erytropoetycznej. Badanie kariotypu umożliwia ustalenie diagnozy CML, dostarcza także informacji na temat dodatkowych zaburzeń cytogenetycznych. Charakterystyczna translokacja t(9;22)(q34;q11) (chromosom Ph) wykrywana jest metodami konwencjonalnej cytogenetyki u około 85% chorych na CML. U 5% pacjentów chromosom Ph powstaje w rezultacie wymiany fragmentów trzech, a czasami większej liczby chromosomów, zawsze jednak z udziałem chromosomu 9. i 22. pary. U pozostałych 10% chorych chromosom Ph pozostaje niewykrywalny przy użyciu metod konwencjonalnej cytogenetyki. U ponad 50% pacjentów z tej grupy wykrywany jest gen *BCR/ABL1* za pomocą hybrydyzacji fluorescencyjnej *in situ* (FISH, *fluorescence in situ hybridization*) do jąder komórkowych w interfazie (I-FISH) lub w metafazie albo za pomocą reakcji łańcuchowej polimerazy poprzedzonej odwrotną transkrypcją (RT-PCR, *reverse transcriptase polymerase chain reaction*). Niewykrycie genu fuzyjnego *BCR/ABL1* jest równoznaczne z wykluczeniem rozpoznania typowej CML.

### 1.3.5.2. Badania patomorfologiczne i molekularne

Badanie trepanobiopcyjne szpiku (opcjonalne przy rozpoznaniu) dostarcza dodatkowych informacji dotyczących nasilenia włóknienia kolagenowego i retikulino-owego oraz cech neoangiogenezy. Bardziej nasilonie włóknienie towarzyszy zwiększonej liczbie megakariocytów w szpiku, większemu odsetkowi blastów w szpiku i we krwi obwodowej, głębszej niedokrwistości oraz znacznieszemu powiększeniu śledziony. Wykrywaniu i identyfikacji różnych typów transkryptu genu *BCR/ABL1* służy metoda RT-PCR w odmianie multipleks. Materiałem badawczym mogą być krew obwodowa lub szpik. Ze względu na istotne znaczenie rokownicze oceny dynamiki wczesnej odpowiedzi molekularnej (EMR, *early molecular response*) [7] w chwili rozpoznania zaleca się wykonać także ilościowe badanie reakcji łańcuchowej polimerazy w czasie rzeczywistym (RQ-PCR, *real-time quantitative polymerase chain reaction*).

### 1.3.5.3. Kryteria rozpoznania i różnicowanie

W celu rozpoznania CML niezbędne jest wykrycie chromosomu Ph w badaniu konwencjonalnej cytogenetyki lub genu *BCR/ABL1* metodą PCR lub FISH. W tabeli 1.3.3 wymieniono stany kliniczne wymagające różnicowania z CML.

### 1.3.5.4. Określenie stopnia zaawansowania

Przewlekła białaczka szpikowa rozpoznawana jest najczęściej w fazie przewlekłej (CP, *chronic phase*); AP lub BP występuje w chwili prezentacji choroby u 5–10% pacjentów. Kryteria AP i BP zamieszczono w tabeli 1.3.2.

**Tabela 1.3.3. Różnicowanie przewlekłej białaczki szpikowej (CML, *chronic myelogenous leukemia*)**

| Stany kliniczne przebiegające z neutrofilową leukocytozą   |
|--|
| <p><b>Nowotwory mieloproliferacyjne bez chromosomu Ph i genu <i>BCR/ABL1</i>:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— czerwienica prawdziwa — przebiega ze wzrostem masy czerwonych krwinek, hematokrytu i z klinicznymi objawami czerwienicy (m.in. <i>plethora</i>); u chorych na CML nie występują wymienione cechy</li> <li>— samoistne włóknienie szpiku — przebiega z obecnością licznych zaburzeń kształtu, wielkości i zabarwienia erytrocytów (np. łezkowate poikilocyty) oraz licznymi erytroblastami we krwi obwodowej — cechy te rzadko występują w przebiegu CML</li> <li>— nadpłytkowość samoistna (NS) — u większości chorych liczba płytek krwi przekracza 750 tys./<math>\mu\text{l}</math>, a liczba neutrofilów jest nieznacznie podniesiona. Ta ostatnia cecha odróżnia NS od populacji ok. 10% chorych na CML z liczbą płytek krwi &gt; 750 tys./<math>\mu\text{l}</math></li> </ul> <p>Neutrofilna leukocytoza &gt; 30 tys./<math>\mu\text{l}</math> utrzymująca się przez dłuższy czas (tygodnie, miesiące) nie występuje u &gt; 90% chorych na te nowotwory mieloproliferacyjne</p> |
| <p><b>Nowotwory mielodysplastyczno-mieloproliferacyjne bez chromosomu Ph i genu <i>BCR/ABL1</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— obecne są zmiany dysplastyczne we krwi obwodowej i w szpiku kostnym</li> </ul>  |
| <p><b>Odczynowa leukocytoza (tzw. odczyn białaczkowy):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— w przebiegu infekcji może dochodzić do 100 tys./<math>\mu\text{l}</math> (bakteryjne zapalenie płuc, opon mózgowo-rdzeniowych, gruźlica, błonica)</li> <li>— przewlekły stan zapalny (leukocytoza zwykle nie przekracza 40 tys./<math>\mu\text{l}</math>) — martwica tkanek, zawał serca, martwica mięśni, ostry krwotok</li> <li>— inne nowotwory (wydzielające granulocytarny czynnik wzrostu) — choroba Hodgkina, czerniak, rak jajnika, rak drobnokomórkowy płuc</li> <li>— leczenie glikokortykosteroidami</li> </ul>   |
| Stany kliniczne przebiegające z nadpłytkowością  |
| <p>RARS-T, MDS 5q–<br/>         Inne nowotwory (np. płuc, trzustki)<br/>         Przewlekłe stany zapalne (np. układowe choroby tkanki łącznej) i infekcje<br/>         Niedokrwistość hemolityczna<br/>         Przewlekły niedobór żelaza<br/>         U stałych dawców krwi<br/>         Po ostrym krwotoku<br/>         Przewlekły alkoholizm<br/>         Po usunięciu śledziony<br/>         Nadpłytkowość rodzinna<br/>         Nadpłytkowość rzekoma w przebiegu krioglobulinemii, fragmentacji erytrocytów lub komórek innego nowotworu we krwi<br/>         Polekowa (po stosowaniu winkrystyny, kwasu trans-retinowego, adrenaliny)</p>   |

Ph (*Philadelphia*) — Filadelfia; MDS (*myelodysplastic syndromes*) — zespoły mielodysplastyczne; RARS-T (*refractory anemia with ringed sideroblasts associated with marked thrombocytosis*) — niedokrwistość oporna na leczenie z obecnością pierścieniowatych syderoblastów i nadpłytkowością

### 1.3.5.5. Czynniki rokownicze

W chwili rozpoznania CML najważniejszym czynnikiem rokowniczym jest faza choroby. Faza akceleracji i kryzy blastycznej charakteryzują się dużą opornością na leczenie. W ocenie rokowania w chwili diagnozy pomocne są 4 aktualnie stosowane skale

**Tabela 1.3.4. Kryteria odpowiedzi hematologicznej, cytogenetycznej i molekularnej na leczenie inhibitorami kinaz tyrozynowych**

| Kryteria odpowiedzi hematologicznej   |   |
|---|---|
| Odpowiedź całkowita (CHR, <i>complete hematologic response</i> )<br>— liczba leukocytów < 10 G/l<br>— liczba płytek krwi < 450 G/l<br>— bez mielocytów, promielocytów, mieloblastów w rozmazie krwi obwodowej<br>— obecność < 5% bazofilów w rozmazie krwi obwodowej<br>— niebadalna śledziona  |   |
| Kryteria odpowiedzi cytogenetycznej   | Odsetek komórek Ph (+):                           |
| — Odpowiedź większa (MCyR, <i>major cytogenetic response</i> ) obejmuje: <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź całkowitą (CCyR, <i>complete cytogenetic response</i>)</li> <li>• odpowiedź częściową (PCyR, <i>partial cytogenetic response</i>)</li> </ul> — Odpowiedź mniejsza (mCyR, <i>minor cytogenetic response</i> )<br>— Odpowiedź minimalna; (minCyR, <i>minimal cytogenetic response</i> )<br>— Brak odpowiedzi (nCyR, <i>no cytogenetic response</i> )  | (0)<br>(1–35%)<br>(36–65%)<br>(66–95%)<br>(> 95%) |
| Kryteria odpowiedzi molekularnej  |   |
| <b>Odpowiedź większa</b> (MMR, <i>major molecular response</i> , MR <sup>3</sup> ) — poziom transkryptyu genu BCR/ABL wyrażona w [IS] ≤ 0,1% po konwersji z użyciem charakterystycznego dla laboratorium CF odpowiada ≥ 3-krotnej redukcji w skali logarytmicznej lub przynajmniej 1000-krotnej redukcji poziomu transkryptyu w stosunku do wystandaryzowanej, uśrednionej wartości u chorych w chwili rozpoznania w badaniu RQ-PCR<br><b>Głęboka odpowiedź</b> molekularna obejmuje: <ul style="list-style-type: none"> <li>— odpowiedź molekularną MR<sup>4</sup>: wykrywalna liczba transkryptyu genu <i>BCR-ABL1</i> ≤ 0,01% — odpowiada ≥ 4-krotnej logarytmicznej redukcji poziomu transkryptyu, lub <i>BCR/ABL1</i> niewykrywalny, jednak w badanej próbce wykryto ≥ 10 tys. kopii genu <i>ABL1</i></li> <li>— odpowiedź molekularną MR<sup>4.5</sup>: wykrywalny poziom transkryptyu genu <i>BCR-ABL1</i> ≤ 0,0032% — odpowiada ≥ 4,5-krotnej logarytmicznej redukcji poziomu transkryptyu, lub <i>BCR/ABL1</i> niewykrywalny, ale w badanej próbce wykryto ≥ 32 tys. kopii genu <i>ABL1</i></li> <li>— odpowiedź molekularną MR<sup>5</sup>: poziom transkryptyu <i>BCR-ABL1</i> ≤ 0,001% — odpowiada ≥ 5-krotnej logarytmicznej redukcji poziomu transkryptyu, lub <i>BCR/ABL1</i> niewykrywalny, ale w badanej próbce wykryto ≥ 100 tys. kopii genu <i>ABL1</i></li> </ul> |   |

\*Termin „CMR — całkowita odpowiedź molekularna” obecnie zastępuje inny: „białaczka niewykrywalna metodami molekularnymi”; IS (*international scale*) — skala międzynarodowa

prognostyczne: Sokala, Euro/Hasforda, EUTOS (*European Treatment and Outcome Study*) i ELTS (*EUTOS Long-Term Survival Score*), które oparte są na ocenie wielkości śledziony w badaniu palpacyjnym i wybranych parametrach krwi obwodowej ocenianych w chwili rozpoznania jeszcze przed wdrożeniem jakiegokolwiek leczenia (w obliczaniu tych wskaźników ryzyka może być pożyteczna strona: [https://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/elts\\_score/index\\_eng.html](https://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/elts_score/index_eng.html)). Skala Sokala jest wciąż stosowana i dobrze identyfikuje grupy chorych o różnych szansach na osiągnięcie całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej (CCyR, *complete cytogenetic response*), większej odpowiedzi molekularnej (MMR, *major molecular response*), a także wczesnej odpowiedzi molekularnej (definicje odpowiedzi na leczenie w tab. 1.3.4). Stwierdzono istotne różnice w odsetkach przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*), przeżycia wolnego od progresji

(PFS, *progression-free survival*) i wolnego od zdarzeń niepożądanych (EFS, *event-free survival*) u chorych różnych kategorii ryzyka według Sokala leczonych inhibitorami kinaz tyrozynowych (TKI, *tyrosine kinase inhibitors*) (IA). Chorzy z grup wysokiego i pośredniego ryzyka według Sokala mają także znacząco mniejsze szanse na uzyskanie długotrwałego przeżycia wolnego od ponownego wdrożenia leczenia (TFR, *treatment-free remission*) po jego odstawieniu (IA). Skale prognostyczne Euro i EUTOS także są pomocne w określeniu szans na uzyskanie optymalnej odpowiedzi w przebiegu leczenia TKI. Skala ELTS opracowana w 2015 roku pozwala na najbardziej precyzyjne oszacowanie ryzyka zgonu związanego z CML w przebiegu leczenia TKI. Rokowanie pogarsza wykrycie w chwili rozpoznania dodatkowych klonalnych zaburzeń cytogenetycznych w komórkach Ph(+) należących do grupy *major route*. Należy do nich: trisomia 8. pary (+8), izochromosom 17. i(17q), dodatkowy chromosom Ph oraz trisomia 19. pary (+19) (IIIA). Ich stwierdzenie wiąże się z pogorszeniem OS i zwiększeniem ryzyka progresji do AP i BP [5], dlatego stanowią kryterium „ostrzeżenia” zarówno w rekomendacjach ELN (*European LeukemiaNet*) [8], jak i PALG (*Polish Adult Leukemia Group*) z 2013 roku [9]. Najważniejszym czynnikiem rokowniczym po rozpoczęciu terapii TKI jest odpowiedź na zastosowane leczenie oceniana w kolejno wykonywanych badaniach kontrolnych. Nieosiągnięcie EMR (zmniejszenie liczby transkryptu genu *BCR/ABL1* do  $\leq 10\%$ ) w pierwszych 3 miesiącach od rozpoczęcia leczenia TKI wiąże się z mniejszym odsetkiem kilkuletnich EFS, PFS i OS, znikomą szansą na osiągnięcie głębokiej odpowiedzi molekularnej (MR<sup>4</sup> lub MR<sup>4.5</sup>) oraz zwiększonym ryzykiem transformacji do AP lub BP (IIA) [7, 10]. U tych chorych zaleca się wykonanie badań RQ-PCR w dodatkowych terminach lub przeprowadzenie analizy czasu połowicznej redukcji liczby transkryptu (HT, *halving time*) w celu oceny dynamiki spadku transkryptu (IIIA). Redukcja transkryptu do nie więcej niż 1% stwarza dużą szansę na osiągnięcie MMR, MR<sup>4</sup> i MR<sup>4.5</sup> w toku dalszego leczenia. Dotyczy to wszystkich TKI, jednak EMR istotnie częściej uzyskują chorzy otrzymujący jako leczenie pierwszego wyboru TKI II generacji (IA) [10]. Ogromny wpływ na wyniki terapii ma przestrzeganie zaleceń lekarskich i systematyczne przyjmowanie TKI. W badaniu ADAGIO (*Adherence Assessment with Glivec: Indicators and Outcomes*) wykazano, że około 30% pacjentów nie przestrzegało zaleceń, a jedynie 14,2% chorych przyjmowało wszystkie należne dawki leku. Wśród osób, które nie uzyskały optymalnego efektu leczenia, około 28% stanowili pacjenci nieprzestrzegający zaleceń [11]. W innym badaniu nad przestrzeganiem zaleceń przez chorych otrzymujących TKI szanse na uzyskanie MMR u osób ze wskaźnikiem przestrzegania zaleceń powyżej 90% i mniejszym niż 90% wynosiły, odpowiednio: 93,7% i 13,9%, dodatkowo nikt z grupy pacjentów z niższym wskaźnikiem nie uzyskał całkowitej odpowiedzi molekularnej (CMR, *complete molecular response*).

## 1.3.6. Leczenie

### 1.3.6.1. Leczenie CML w fazie przewlekłej

Aktualne cele leczenia CML obejmują zapobieganie progresji do bardziej zaawansowanych faz choroby, eliminację ryzyka zgonu z powodu CML, osiągnięcie przeżycia o długości charakteryzującej zdrową populację oraz zapewnienie chorym optymalnej jakości życia, porównywalnej z osobami zdrowymi [8, 9]. Od 2007 roku trwają próby odstawienia



TKI. Zwiększenie odsetka chorych, którzy osiągają długotrwałą remisję wolną od konieczności ponownego wdrożenia leczenia, staje się ostatnio istotnym celem leczenia CML. Do osiągnięcia tych celów kluczowa jest jak najszybsza i jak największa redukcja liczby komórek białaczkowych z genem *BCR/ABL1*. W terapii pierwszego wyboru CML w CP zalecane jest stosowanie imatynibu w dawce 400 mg/dobę, dazatynibu w jednorazowej dawce dobowej 100 mg/dobę lub nilotynibu w dawce  $2 \times 300$  mg/dobę. Podawanie każdego z tych leków należy kontynuować do momentu rozpoznania niepowodzenia lub pojawienia się objawów nietolerancji (IA). Ze względu na większą skuteczność TKI II generacji w leczeniu pierwszego wyboru zawsze należy rozważyć możliwość zastosowania najbardziej skutecznej formy leczenia już od chwili rozpoznania. Leczenie TKI powinno być wdrożone jak najwcześniej po rozpoznaniu CML. Terapia preparatami hydroksymocznika jest dopuszczalna jedynie przez krótki czas, do uzyskania wyniku badania cytogenetycznego lub molekularnego potwierdzającego rozpoznanie, długotrwałe zaś u chorych, u których leczenie TKI lub inne nie jest zalecane. Nie ma konieczności stosowania hydroksymocznika przed wdrożeniem TKI w celu redukcji wysokiej leukocytozy. Interferon alfa stosuje się u kobiet w okresie koncepcji oraz w ciąży, może także stanowić opcję leczenia chorych niskiego ryzyka, u których podawanie TKI nie jest zalecane z powodu schorzeń współwystępujących, nietolerancji lub przyjmowania innych leków. Leczenie TKI wymaga ścisłego przestrzegania zaleceń dotyczących terminów i metod kontroli jego przebiegu (tab. 1.3.1) oraz stosowania się do rekomendacji dotyczących modyfikacji terapii. Brak uzyskania w określonym terminie przewidzianej odpowiedzi na leczenie (kryteria — patrz tab. 1.3.4) świadczy o oporności pierwotnej, oporność wtórną rozpoznaje się, gdy dochodzi do utraty wcześniej uzyskanej odpowiedzi. Pojawienie się oporności jest równoznaczne z rozpoznaniem niepowodzenia terapii i wymaga zmiany podawanego leku (tab. 1.3.5) (IA). Zawsze w przypadku pojawienia się cech oporności na TKI należy sprawdzić przestrzeganie zaleceń przez pacjenta. Po rozpoznaniu oporności hematologicznej lub cytogenetycznej należy wykonać badania sprawdzające fazę choroby: rozmaz krwi obwodowej i badanie aspiracyjne szpiku, badanie cytogenetyczne w kierunku dodatkowych aberracji chromosomowych, a także analizę mutacji genu *ABL* (w każdym przypadku oporności) (tab. 1.3.1). W sytuacji niepowodzenia leczenia pierwszego wyboru należy zastosować TKI II generacji (tab. 1.3.6), a u chorych z progresją do AP/BP lub u pacjentów z obecną mutacją *T315I* warto rozważyć przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*), którą można poprzedzić próbą leczenia ponatynibem — TKI III generacji. Próbę leczenia imatynibem w dawce 600–800 mg/dobę można podjąć u chorych z wtórną opornością cytogenetyczną na imatynib w dawce 400 mg/dobę, u których występują liczne schorzenia dodatkowe, z wysokim ryzykiem wystąpienia toksyczności hematologicznej i niehematologicznej leczenia TKI II generacji, którzy dobrze tolerowali dotychczasową terapię. U chorych kwalifikujących się do allo-HSCT także należy podjąć próbę zastosowania TKI II generacji (tab. 1.3.6). Wybrane leczenie należy kontynuować, jeśli po 3 miesiącach uzyska się przynajmniej minimalną odpowiedź cytogenetyczną (minCyR, *minimal cytogenetic response*), po 6 miesiącach CCyR, a po 12 miesiącach MMR. W przypadku niepowodzenia należy rozważyć allo-HSCT, które można poprzedzić próbą leczenia ponatynibem (tab. 1.3.7). Zastosowanie ponatynibu w III linii leczenia (po niepowodzeniu terapii imaty-

**Tabela 1.3.5. Ocena odpowiedzi na leczenie przewlekłej białaczki szpikowej (CML, *chronic myelogenous leukemia*) inhibitorami kinaz tyrozynowych według *European Leukemia Net 2013***

| Odpowiedź                       |  |  |   |
|---------------------------------|--|--|---|
| Czas oceny (miesiąc)            | Optymalna  | Niepowodzenie*   | Ostrzeżenie   |
| Przy rozpoznaniu                |  |  | Wysokie ryzyko lub dodatkowe zaburzenia cytogenetyczne w komórkach Ph(+)* |
| 3                               | <i>BCR/ABL1</i> [IS] < 10% lub co najmniej Ph(+) ≤ 35% w badaniu cytogenetycznym | Bez CHR i/lub Ph(+) > 95% w badaniu cytogenetycznym**  | <i>BCR/ABL1</i> [IS] ≥ 10% lub Ph+ > 36–95% w badaniu cytogenetycznym     |
| 6                               | <i>BCR/ABL1</i> [IS] < 1% lub Ph(+) 0% w badaniu cytogenetycznym                 | <i>BCR/ABL1</i> > 10% i/lub Ph(+) > 35% w badaniu cytogenetycznym  | <i>BCR/ABL1</i> [IS] 1–10% lub Ph(+) 1–35% w badaniu cytogenetycznym      |
| 12                              | <i>BCR/ABL1</i> [IS] ≤ 0,1%  | <i>BCR/ABL1</i> > 1% i/lub Ph(+) > 0% w badaniu cytogenetycznym  | <i>BCR/ABL1</i> [IS] 0,1–1%   |
| Kiedykolwiek w trakcie leczenia | Stałe obniżenie poziomu transkryptu <i>BCR/ABL1</i>                              | Utrata CHR, CCyR, potwierdzona utrata MMR, nowa mutacja <i>ABL1</i> , dodatkowe zaburzenia cytogenetyczne w komórkach Ph (+) | CCA/Ph(–) (–7 lub 7q+)  |

\*Współistniejące zaburzenia cytogenetyczne (CCA, *concomitant chromosomal aberrations*), które w chwili rozpoznania pogarszają rokowanie to: t+8, +Ph, iso(17q), +19. Stanowią ostrzeżenie, jeśli wykryto je ≥ 2 komórkach Ph(+); \*\*w rekomendacjach PALG z 2013 r. za niepowodzenie po 3 miesiącach leczenia uznano poziom *BCR/ABL1* > 10% i/lub Ph(+) > 35% w badaniu cytogenetycznym, po 6 miesiącach *BCR/ABL1* > 1% i/lub Ph(+) > 0% w badaniu cytogenetycznym, a po 12 miesiącach *BCR/ABL1* [IS] > 0,1%. Dodatkowo ostrzeżeniem jest brak obniżenia poziomu transkryptu *BCR/ABL1* kiedykolwiek w trakcie leczenia; CHR (*complete hematologic response*) — całkowita odpowiedź hematologiczna; CCyR (*complete cytogenetic response*) — całkowita odpowiedź cytogenetyczna; IS (*international scale*) — skala międzynarodowa; *ABL1* (*Abelson murine leukemia*) — protoonkogen mysiej białaczki Abelsona; BCR (*breakpoint cluster region*) — region złamań chromosomu; Ph (*Philadelphia*) — Filadelfia; MMR (*major molecular response*) — większa odpowiedź molekularna

nibem i jednym z TKI II generacji) (IA) stwarza istotnie większą szansę na uzyskanie CCyR niż podawanie kolejnego TKI II generacji. Wybór leku drugiego rzutu powinien się opierać na wnikliwej, indywidualnej analizie przyczyn oporności na leczenie pierwszego wyboru, ocenie skuteczności, profilu bezpieczeństwa i działań niepożądanych TKI II generacji oraz analizie schorzeń współistniejących u konkretnego pacjenta. Istotnym czynnikiem dla wyboru odpowiedniego leku powinna być analiza możliwości dostosowania się pacjenta do zaleceń lekarskich dotyczących przyjmowania danego leku. W przypadku wykrycia mutacji genu *ABL*: Y253H/F, E255V/K oraz F359V preferowany jest dazatynib, w przypadku mutacji genu *ABL*: T315A, F317L i V299L zaś — nilotynib. Bosutynib jest skuteczny u chorych z mutacją F317L (oporną na dazatynib) i F359V (oporną na nilotynib), mała wrażliwość na ten lek charakteryzuje komórki z mutacją E255K/V, T315I/A oraz V299L

**Tabela 1.3.6. Zalecenia dotyczące terapii przewlekłej białaczki szpikowej w fazie przewlekłej (kategoria zaleceń: IA)**

| Typ/faza choroby                            | Rekomendacja  |
|---|---|
| <b>Leczenie pierwszej linii</b>             |   |
| Wszyscy pacjenci                            | Imatynib 400 mg/d. lub dazatynib 100 mg/d. albo nilotynib 2 × 300 mg/d.                                 |
| <b>Leczenie drugiej linii</b>               |   |
| Nietolerancja lub niepowodzenie* Imatynibu  | Dazatynib 100 mg/d. lub nilotynib 2 × 400 mg/d. albo bosutynib 500 mg/d.                                |
| Dazatynibu                                  | Nilotynib 2 × 400 mg/d. lub bosutynib 500 mg/d.   |
| Nilotynibu                                  | Dazatynib 100 mg/d. lub bosutynib 500 mg/d.   |
| Niepowodzenie — wszyscy pacjenci            | allo-HSCT u chorych z progresją do fazy akceleracji albo kryzy blastycznej lub z mutacją <i>T315</i> ** |
| <b>Leczenie trzeciej linii</b>              |   |
| Nietolerancja lub niepowodzenie* Dazatynibu | Ponatynib 45 mg/d., nilotynib 2 × 400 mg/d. lub bosutynib 500 mg/d.                                     |
| Nilotynibu                                  | Ponatynib 45 mg/d., dazatynib 100 mg/d. lub bosutynib 500 mg/d.   |
| Bosutynibu                                  | Ponatynib 45 mg/d., dazatynib 100 mg/d. lub nilotynib 2 × 400 mg/d.                                     |
| Niepowodzenie — wszyscy pacjenci            | allo-HSCT**   |

\*Jeżeli przyczyną niepowodzenia jest wykryta mutacja *ABL1*, to w wyborze leku należy wziąć pod uwagę jej wrażliwość. Potwierdzoną w badaniach klinicznych oporność na dazatynib wykazują mutacje *T315I/A*, *F317L* i *V299L*, na nilotynib oporne są mutacje *T315I*, *Y253H/F*, *E255V/K* oraz *F359V*, a na bosutynib — mutacje *T315I/A*, *V299L* i *E255V/K*. Jeżeli przyczyną niepowodzenia jest obniżenie poziomu transkryptu po pierwszych 3 miesiącach do  $\geq 10\%$ , to zmiany leczenia należy dokonać po potwierdzeniu tego wyniku, najpóźniej w 6. miesiącu terapii; \*\*u chorych niekwalifikujących się do przeszczepiania allogenicznego krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplant*) należy rozważyć leczenie ponatynibem

(IIA). Ponatynib (*Iclusig*®, Ariad Pharmaceuticals) (TKI III generacji) może być skuteczny u chorych z mutacją *T315I*, a także u pacjentów bez tej mutacji, u których stwierdzono oporność lub nietolerancję leczenia dazatynibem albo nilotynibem i dla których kolejne leczenie imatynibem nie jest optymalną opcją leczenia. Jeżeli mutacja *ABL* nie zostanie wykryta, wybór leku powinien uwzględniać profil działań niepożądanych najczęściej się pojawiających oraz niosących ze sobą istotne zagrożenie życia. Dazatynib nie jest zalecany u chorych z rozpoznaniem uprzednio wysiękiem opłucnowym lub osierdziowym oraz u pacjentów ze współistniejącym nadciśnieniem płucnym lub zastoinową niewydolnością serca. Nilotynibu nie należy stosować u osób z wcześniej rozpoznany ostrym zapaleniem trzustki, z niekontrolowaną cukrzycą, aktywną chorobą wątroby oraz ze współistniejącą miażdżycą tętnic obwodowych. Należy zachować ostrożność w jego stosowaniu w przypadku występowania czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca. Wartość odstępu QT (skorygowanego do częstości rytmu serca [QTc, *corrected QT*]) przed leczeniem powyżej 450 ms stanowi przeciwwskazanie do stosowania TKI, a wydłużenie QTc powyżej 480 ms w trakcie ich stosowania jest wskazaniem do odstawienia tych leków ze względu

**Tabela 1.3.7. Wskazania do przeszczepiania allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*)**

| Czas   | Grupa chorych   |
|--|---|
| <b>Poszukiwanie dawcy rodzinnego</b>                   |   |
| Diagnoza   | W fazie AP, BC<br>Wiek < 20. rż.<br>Obecne warunki ostrzeżenia (duże ryzyko, CCA)                   |
| Niepowodzenie leczenia imatynibem                      | Wszyscy pacjenci  |
| <b>Poszukiwanie dawcy niespokrewnionego</b>            |   |
| Diagnoza   | W fazie AP, BC  |
| Niepowodzenie leczenia imatynibem                      | Progresja do AP lub BC<br>Mutacja <i>T315I</i><br>Oporność hematologiczna na imatynib               |
| W trakcie leczenia TKI II generacji lub po nim         | Niepowodzenie   |
| <b>Przeprowadzenie allo-HSCT</b>                       |   |
| Diagnoza   | W fazie AP lub BC (zalecane leczenie wstępne TKI)   |
| Niepowodzenie leczenia imatynibem lub TKI II generacji | Progresja do AP lub BC (zalecane leczenie wstępne TKI II lub III generacji)<br>Mutacja <i>T315I</i> |

AP (*acceleration phase*) — faza akceleracji, BP (*blastic phase*) — kryza blastyczna; CCA (*concomitant chromosomal aberrations*) — współistniejące zaburzenia cytogenetyczne; TKI (*tyrosine kinase inhibitors*) — inhibitory kinaz tyrozynowych

na ryzyko wystąpienia niebezpiecznych dla życia arytmii, w tym *torsade de pointes* (IVB). Bosutynib jest przeciwwskazany u chorych z niewydolnością wątroby. Powoduje znacznie rzadziej niż dazatynib wysięki opłucnowe, nie wpływa na stężenie cholesterolu we krwi i rzadziej niż nilotynib powoduje hiperglikemię. Nie zwiększa ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych. U pacjentów otrzymujących bosutynib odnotowano istotnie mniej powikłań sercowo-naczyniowych niż wśród pacjentów stosujących nilotynib, w tym zdarzeń związanych z chorobą niedokrwinną serca, miażdżycy tętnic kończyn dolnych oraz przypadków niedokrwienia mózgu (IA) [8, 9].

### 1.3.6.2. Leczenie CML w fazie akceleracji

Progresja do BP lub AP w ciągu pierwszych 3 lat leczenia imatynibem występuje u 1,5–2,6% pacjentów rocznie, a począwszy od 4. roku terapii — u mniej niż 1% chorych. Celem leczenia AP jest przywrócenie CP i uzyskanie przynajmniej odpowiedzi hematologicznej. Po wykluczeniu obecności mutacji *T315I* u chorych rozpoznaną chorobą w fazie AP zaleca się podawanie imatynibu w dawce 600 mg/dobę. Możliwości osiągnięcia trwałej odpowiedzi cytogenetycznej są bardzo ograniczone, dlatego po uzyskaniu CP należy niezwłocznie wykonać allo-HSCT od dawcy rodzinnego lub w pełni zgodnego w zakresie ludzkich antygenów leukocytarnych (HLA, *human leukocyte antigens*) dawcy niespokrew-

nionego. Jeżeli po 1–3 miesiącach leczenia imatynibem CP nie zostanie przywrócona, to należy podać nilotinib w dawce 2 × 400 mg/dobę lub w dawce dazatynib 140 mg/dobę albo w dawce bosutinib 500 mg/dobę. Jeżeli AP pojawia się jako wynik progresji CML, wówczas po wykluczeniu obecności mutacji *T315I* powinno się zastosować nilotinib w dawce 400 mg 2 ×/dobę, dazatynib w dawce 140 mg/dobę, bosutinib w dawce 500 mg/dobę lub ponatynib w dawce 45 mg/dobę. Jeśli AP wystąpiła podczas leczenia TKI II generacji zaleca się podanie ponatynibu, można także podjąć próbę zastosowania TKI II generacji, którego dotąd nie stosowano (mniejsza skuteczność). Po uzyskaniu CP należy niezwłocznie dokonać kwalifikacji do allo-HSCT lub, jeśli nie ma takiej możliwości, kontynuować terapię (IIIB).

### 1.3.6.3. Leczenie CML w fazie kryzy blastycznej

Podobnie jak w przypadku AP celem leczenia BP jest przywrócenie CP i uzyskanie odpowiedzi hematologicznej, jednak nawet jeśli osiągnię się odpowiedź cytogenetyczną — co zdarza się bardzo rzadko — u wszystkich chorych (o ile to możliwe), to należy niezwłocznie dokonać kwalifikacji do allo-HSCT i przeprowadzić tę procedurę. W nowo rozpoznanej BP można zastosować imatynib w dawce 800 mg/dobę (IIIB). Całkowitą odpowiedź hematologiczną (CHR, *complete hematologic response*) uzyskuje 25% chorych, a 3-letnie PFS — 10% pacjentów lub dazatynib w dawce 140 mg/dobę. Jeżeli BP wystąpiła w trakcie terapii imatynibem lub nilotinibem, to należy zastosować dazatynib w dawce 140 mg/dobę, bosutinib 500 mg/dobę lub ponatynib 45 mg/dobę. W przypadku ich nieskuteczności stosuje się intensywną polichemioterapię; w kryzie mieloblastycznej — protokoły leczenia ostrych białaczek mieloblastycznych, najczęściej schemat DA (daunorubicyna z arabinozydem cytozyny), a w terapii kryzy limfoblastycznej — protokoły leczenia ostrych białaczek limfoblastycznych (ALL, *acute lymphoblastic leukemia*), najczęściej schemat zawierający winkrystynę, adriamycynę i prednizon. Ponatynib podaje się chorym w AP lub BP, którzy nie odpowiadają na dotychczasowe leczenie lub u których wykryto mutację *T315I* (IVB). Odpowiedzi uzyskiwane w tej fazie choroby są krótkotrwałe, dlatego w każdym przypadku należy rozważyć wykonanie allo-HSCT i u chorych będących kandydatami do tej procedury przed wdrożeniem jakiegokolwiek leczenia powinno się rozpocząć proces doboru dawcy.

### 1.3.6.4. Wskazania do allo-HSCT

Od czasu wprowadzenia TKI do terapii CML allo-HSCT wykonuje się wyłącznie u chorych, u których przywrócono CP po wystąpieniu AP lub BP oraz u pacjentów z całkowitą opornością na TKI albo u których leczenie TKI nie jest możliwe z powodu nietolerancji (tab. 1.3.7). Terapia TKI poprzedzająca allo-HSCT nie wpływa negatywnie na skuteczność przeszczepienia, jego wyniki i odsetek powikłań. Mieloablacyjne kondycjonowanie przeszczepienia stosuje się u chorych w wieku poniżej 55–60 lat. U starszych osób można zastosować zredukowane kondycjonowanie (IVB). Zaleca się przeprowadzenie allo-HSCT w CP ze względu na niższe ryzyko powikłań i mniejszy odsetek nawrotów.

### 1.3.7. Próby odstawienia leczenia

Możliwość uzyskania remisji wolnej od leczenia (TFR, *treatment-free remission*) jest przedmiotem wielu badań. Pierwsze z nich (STIM1, *Stop Imatinib*) obejmowało 100 pacjentów, u których odstawiono imatynib po osiągnięciu trwającej dłużej niż 2 lata MR<sup>4,5</sup>. Skumulowany odsetek nawrotów molekularnych po 8 latach od zakwalifikowania pierwszego pacjenta i 50-miesięcznym średnim okresie obserwacji utrzymuje się na poziomie 60%. Do wszystkich nawrotów (poza 3) doszło w obrębie pierwszych 7 miesięcy od odstawienia leku. Niezależnymi czynnikami ryzyka nawrotu molekularnego były wysoki wskaźnik ryzyka według Sokala, płeć żeńska i czas trwania leczenia imatynibem krócej niż 50 miesięcy [13]. Przeżycia wolne od nawrotu molekularnego (MoIRFS, *molecular relapse-free survival*) u chorych uzyskujących CMR podczas leczenia dazatynibem lub nilotynibem wynosiły 44,2%, natomiast konieczność ponownego wdrożenia leczenia istniała u 32,7% chorych. Ponieważ u około 1/3 pacjentów po zaprzestaniu leczenia dochodziło do wahań poziomu transkryptu *BCR/ABL1* bez utraty MMR i konieczności ponownego wdrożenia leczenia, w badaniu EURO-SKI (*European Stop Tyrosine Kinase Inhibitor Study*) jako kryterium nawrotu molekularnego i ponownego wdrożenia leczenia przyjęto utratę MMR (IA). Po 36 miesiącach obserwacji w tym badaniu MoIRFS osiągnęło 49% chorych. Czynniki, które istotnie zwiększają szansę na osiągnięcie długotrwałego MoIRFS, są czas terapii TKI i okres pozostawania w głębokiej odpowiedzi molekularnej. Odsetek MoIRFS w 6. miesiącu od zaprzestania terapii u chorych leczonych TKI krócej niż 5,8 lub dłużej niż 5,8 roku wyniósł, odpowiednio, 42,6% i 65,5% przypadków, natomiast odsetki utraty MMR w pierwszych 6 miesiącach po odstawieniu TKI, zależnie okresu trwania MR<sup>4</sup> przed odstawieniem (< 5 lub > 5 lat) były równe, odpowiednio, 46% i 32%. Obliczono, że każdy kolejny rok terapii TKI zwiększa szansę na trwałą TFR o około 16%. W przeprowadzonych analizach wykazano, że podobne wyniki uzyskuje się u chorych z głęboką odpowiedzią molekularną na poziomie MR<sup>4</sup> i u chorych z niewykrywalnym transkrypcyjnym *BCR/ABL1*. U nikogo nie doszło do progresji choroby ani zgonu z powodu odstawienia TKI w trakcie cytowanego badania, a ponowne wdrożenie leczenia zapewniało odzyskanie utraconej odpowiedzi [14].

### 1.3.8. Rokowanie

Wprowadzenie TKI do leczenia CML istotnie poprawiło rokowania w tej chorobie. Pacjenci odpowiadający na leczenie imatynibem w przebiegu wieloletnich obserwacji uzyskują bardzo dobre wyniki leczenia. Najdłuższych obserwacji dokonano w badaniu IRIS (*International Randomized Study of Interferon and ST1571*), w którym 10-letnie OS uzyskało 83,3% chorych (po wykluczeniu zgonów z innych powodów niż CML OS wynosił 91,9%), w badaniu CML-IV (*Chronic myeloid leukemia study IV*) (trwającym 10 lat) OS wyniósł 92%, a w badaniu MDACC (*MD Anderson Cancer Center*) (8 lat) — 80%. U pacjentów otrzymujących TKI II generacji w leczeniu pierwszego wyboru szybciej i u większego odsetka osiągnięta jest głębsza odpowiedź na leczenie, znacząco mniejsze są także odsetki wczesnych progresji w porównaniu z chorymi leczonymi imatynibem. Nie odnotowano natomiast istotnych różnic w zakresie PFS i OS w porównywanych grupach pacjentów.

W 10-letniej obserwacji w badaniu IRIS około 49% nowo zdiagnozowanych chorych na CML zaprzestaje leczenia imatynibem i wymaga w toku leczenia zastosowania TKI kolejnych generacji. Pacjenci z opornością lub nietolerancją imatynibu leczeni w II linii dazatynibem uzyskiwali 2-letnie PFS i OS wynoszące, odpowiednio, 96% i 94%. W badaniu START-R w analogicznej grupie chorych wykazano większą skuteczność dazatynibu niż imatynibu w zwiększonej do 800 mg/dobę dawce zarówno w zakresie odsetka uzyskiwanych CHR, PCyR i MMR, jak i PFS oraz OS [15]. Zastosowanie nilotynibu w dawce 400 mg 2 ×/dobę u chorych z niepowodzeniem terapii lub z nietolerancją imatynibu pozwala na osiągnięcie po 4-letniego PFS u 57% osób, a OS u 78%. Chorzy, u których z tej samej przyczyny rozpoczęto leczenie bosutynibem, uzyskiwali 6-letnie OS w 83% przypadków. Pacjenci leczeni nilotynibem po zastosowaniu imatynibu i dazatynibu lub dazatynibem po uprzednim leczeniu imatynibem i nilotynibem uzyskiwali 30-miesięczne OS w CP w 98% przypadków, a w AP — w 76%. Leczenie trzeciej linii ponatynibem stosowane u chorych nietolerujących lub opornych na imatynib i nilotynib lub dazatynib albo bosutynib pozwala na uzyskanie CCyR u 54–67% chorych, a MMR u 32% (IA).

Rokowanie u chorych w AP lub BP jest niekorzystne i nie zmieniło się zasadniczo po wprowadzeniu do leczenia TKI. Imatynib w dawce 600 mg/dobę pozwala na uzyskanie 3-letniego PFS u 40% chorych w AP. Terapia BP imatynibem w dawce 800 mg/dobę umożliwiła uzyskanie 3-letniego PFS u 10% pacjentów. U osób otrzymujących w leczeniu AP nilotynib osiągnięto 24-miesięczne OS równe 70%, a u chorych leczonych dazatynibem 12-miesięczne OS wynosiło 82%. U pacjentów z przełomem mieloblastycznym lub limfoblastycznym leczonych dazatynibem 24-miesięczne OS uzyskano u, odpowiednio, 24% i 21% osób. Po 4 latach obserwacji w badaniu z zastosowaniem bosutynibu żyje 60% chorych leczonych tym lekiem z powodu AP i 23% leczonych z powodu BP.

Zastosowanie ponatynibu u chorych na CML w AP pozwala na uzyskanie odpowiedzi hematologicznej u 50% z nich, a CCyR u 24%. Ponatynib stosowany w BP wywoływał CHR u 37% pacjentów, a CCyR u 29%. U chorych na CML poddanych allo-HSCT 10-letnie OS wynosi 60%, a EFS — 50%. Transplantacje wykonane w drugiej i kolejnej CP charakteryzują się gorszym rokowaniem. U pacjentów poddanych przeszczepieniu w pierwszej i w kolejnych CP 18-letnie OS wynosi, odpowiednio, 50% i 20%. Wznowy choroby po allo-HSCT odnotowuje się z częstością około 1% rocznie nawet w okresie do 21 lat po transplantacji.

## 1.3.9. Szczególne sytuacje kliniczne

### 1.3.9.1. Ciąża i ojcostwo podczas leczenia TKI

Do rozpoznania CML w ciąży dochodzi z częstością około 1/100 tys. ciąż/rok. W pierwszym trymestrze ciąży leczeniem z wyboru są leukaferazy, a w drugim i trzecim trymestrze — interferon alfa (INF $\alpha$ ) w dawce docelowej 2,5 Mj $\cdot$ /m<sup>2</sup>/dobę podskórnie. W przypadku nadpłytkowości z liczbą płytek powyżej 500 G/l wskazana jest profilaktyka przeciwzakrzepowa (kwas acetylosalicylowy lub heparyna drobnocząsteczkowa) (IVB).

Inhibitory TKI wykazują działanie teratogenne. Prawdopodobieństwo wystąpienia wad wrodzonych u dzieci matek leczonych TKI podczas ciąży jest zwiększone, dlatego terapia powinna być przerwana przynajmniej na okres pierwszego trymestru, ponieważ wtedy

ryzyko powstania wady wrodzonej lub samoistnego poronienia jest najwyższe (10–20%). Ryzyko utraty odpowiedzi po przerwaniu leczenia jest tym niższe, im dłuższa i głębsza jest uzyskana odpowiedź molekularna. U chorych z utrzymującą się MMR–MR<sup>4,5</sup> ponowne wdrożenie terapii zwykle nie jest konieczne aż do końca ciąży. W przypadku utraty MMR lub CCyR wskazane jest leczenie INF $\alpha$ . Hydroksymocznik można zastosować w celu kontrolowania leukocytozy po zakończeniu organogenezy (zwykle po 13. tygodniu ciąży). Jeżeli konieczny jest powrót do leczenia TKI, to można rozważyć podawanie imatynibu lub nilotynibu po uformowaniu się łożyska i zakończeniu organogenezy (5.–13. tygodnia ciąży). Dazatynib przenika przez łożysko i dlatego nie powinien być stosowany. U pacjentek z utrzymującą się podczas ciąży MMR, MR<sup>4</sup> lub MR<sup>4,5</sup> bez leczenia dopuszczalne jest przedłużenie okresu odstawienia leku i karmienie dziecka piersią. U wszystkich pozostałych po dopuszczalnym karmieniu piersią w pierwszych 2–5 dniach (w celu przekazania noworodkowi *colostrum*) konieczny jest jak najszybszy powrót do terapii TKI.

Zajście w ciążę chorej na CML leczonej TKI powinno być zaplanowane po szczegółowym omówieniu ryzyka dla pacjentki i dla dziecka związanego z wybranym sposobem postępowania. Trwająca ponad 2 lata stabilna, głęboka odpowiedź molekularna (MR<sup>4-4,5</sup>) stwarza optymalną szansę bezpiecznego odstawienia leczenia TKI na okres całej ciąży bez konieczności powrotu do terapii. Inhibitor kinaz tyrozynowych powinien być odstawiony przynajmniej 7 dni przed rozpoczęciem starań o dziecko, które nie powinny trwać dłużej niż 6 miesięcy (do rozważenia stymulacja hormonalna).

Dzieci mężczyzn leczonych imatynibem lub nilotynibem w okresie prokreacji rozwijają się prawidłowo, dlatego nie ma konieczności przerywania terapii tymi lekami u mężczyzn w okresie starań o ciążę partnerki. Ostrożność wymagana jest u mężczyzn leczonych dazatynibem ze względu na bardzo niewiele danych dotyczących tego leku. Nie ma danych dotyczących mężczyzn leczonych w okresie prokreacji bosutynibem lub ponatynibem (IVB) [16].

## Piśmiennictwo

1. Hoffmann V.S., Lindoerfer D., Thaler J. i wsp. Incidence of CML in Europe — a comparison of 19 European countries with US SEER Data. *Blood* 2014; 123: abstrakt 3145.
2. Neves H., Ramos C. The nuclear topography of ABL, BCR, PML, and RAR genes: evidence for gene proximity in specific phases of the cell cycle and stages of hematopoietic differentiation. *Blood* 1999; 93: 1197–1207.
3. Carella M.A., Frassoni F., Melo J. i wsp. New insights in biology and current therapeutic options for patients with chronic myelogenous leukemia. *Hematologica* 1997; 82: 478–495.
4. Melo J.V., Barnes D.J. chronic myeloid leukaemia as a model of disease evolution in human cancer. *Nat. Rev. Cancer* 2007; 7: 441–453.
5. Fabarius A., Leitner A., Hochhaus A. i wsp. Impact of additional cytogenetic aberrations at diagnosis on prognosis of CML: long-term observation of 1151 patients from the randomized CML Study IV. *Blood* 2011; 118: 6760–6768.
6. Johansson B., Fioretos T., Mitelman F. Cytogenetic and molecular genetic evolution of chronic myeloid leukemia. *Acta Haematol.* 2002; 107: 76–94.
7. Hanfstein B., Mueller M.C., Hehlmann R. i wsp. Early molecular and cytogenetic response is predictive for long-term progression-free and overall survival in chronic myeloid leukemia (CML). *Leukemia* 2012; 26: 2096–2102.
8. Baccarani M., Deininger M.W., Rosti G. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* 2013; 122: 872–884.



9. Sacha T., Lewandowski K., Hellmann A. i wsp. Rekomendacje PALG dotyczące diagnostyki i leczenia przewlekłej białaczki szpikowej w 2013 r. *Acta Hematol. Pol.* 2013; 44: 345–362
10. Hochhaus A., Boque C., Garelik M.B. i wsp. Molecular response kinetics and BCR/ABL reductions in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) receiving dasatinib vs imatinib: DASISION 3-year follow-up. *Haematologica* 2012; 97: abstrakt 0192.
11. Noens L., van Lierde M.A., De Bock R. i wsp. Prevalence, determinants, and outcomes of non-adherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study. *Blood* 2009; 113: 5401–5411.
12. Marin D., Bazeos A., Mahon F.X. i wsp. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 2381–2388.
13. Mahon F.X., Rea D., Guilhot J. i wsp. Long term follow-up after imatinib cessation for patients indeep molecular response: the update results of the STIM1 study. *Blood* 2013; 122: abstrakt 255.
14. Mahon F.X., Richter J., Guilhot J. i wsp. Interim analysis of a Pan European stop tyrosine kinase inhibitor trial in chronic myeloid leukemia: the EURO-SKI study. *Blood* 2014; 123: abstrakt 151.
15. Saglio B., Kantarjian H.M., Shah N. i wsp. Early response (molecular and cytogenetic) and long-term outcomes in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP): exploratory analysis of DASISION 3-year data. *Blood* 2012; 120: 1675.
16. Abruzzese E., Trawinska M.M., Perotti A.P. i wsp. Tyrosine kinase inhibitors and pregnancy. *Mediterr. J. Hematol. Infect. Dis.* 2014; 6: e2014028.