

Zalecenia terapeutyczne dla chorych na przewlekłą białaczkę szpikową

Przyjazne dla pacjenta streszczenie zaleceń (2013) Europejskiej Sieci Białaczkowej dotyczących postępowania w przewlekłej białaczce szpikowej

Wydane przez Sieć Rzeczników Pacjentów z PBS



Spis treści

Przedmowa grupy roboczej.....	2
Istniejące obecnie metody leczenia	4
Cele terapeutyczne	6
Wskaźnik ryzyka przy rozpoznaniu choroby w fazie przewlekłej.....	6
Kamienie milowe w terapii.....	6
Definicje odpowiedzi	6
Poziomy odpowiedzi i ostrzeżeń w leczeniu pierwszego rzutu.....	9
Poziomy odpowiedzi i ostrzeżeń w leczeniu drugiego rzutu	10
Wybór terapii w fazie przewlekłej.....	11
Wybór terapii w fazie akceleracji.....	12
Zakończenie leczenia.....	12
Skutki uboczne	13
Bądź aktywnym pacjentem	14
Kilka uwag i wskazówek.....	14
Poszukujesz grupy wsparcia?.....	15
Podziękowania	15

Przedmowa grupy roboczej

Przewlekła białaczka szpikowa (PBS) jest chroniczną chorobą krwi i szpiku kostnego, której pierwotną przyczyną jest transformacja nowotworowa komórki macierzystej. Komórki macierzyste to swego rodzaju zarodki w szpiku kostnym, które podczas dojrzewania przekształcają się w trzy główne rodzaje komórek krwi: krwinki białe (leukocyty), krwinki czerwone (erytrocyty) i krwinki płytkowe (płytki krwi, trombocyty). Białaczkowe komórki macierzyste są nieprawidłowe i powodują nadmierną produkcję białych krwinek, które przedostają się do krwiobiegu i krążą w całym organizmie. U chorych zwykle powiększa się śledziona. W końcu dochodzi do zastąpienia przez komórki białaczkowe normalnych komórek w szpiku kostnym, co uniemożliwia wytwarzanie zdrowych komórek krwi. W miarę postępu choroby zmniejsza się liczba prawidłowych leukocytów i, oprócz tego, może wystąpić nadprodukcja niedojrzałych komórek leukemicznych, zwanych w żargonie medycznym blastami.

W komórkach przewlekłej białaczki szpikowej część jednego chromosomu (numer 9) jest zamieniana na część innego chromosomu (numer 22), wskutek czego powstaje tak zwany chromosom Filadelfia (Philadelphia). W wyniku tego gen zwany Abl, który normalnie znajduje się na chromosomie 9, przemieszcza się i łączy z genem o nazwie BCR, który normalnie znajduje się na chromosomie 22. Ta fuzja (połączenie) genów BCR i Abl daje w rezultacie nieprawidłowy gen o podwyższonej i nieregulowanej ściśle aktywności kinazy tyrozynowej. Prowadzi to do zwiększenia liczby leukocytów i jest uważane za przyczynę przewlekłej białaczki szpikowej. Terapia ukierunkowana na zahamowanie aktywności kinazy tyrozynowej produkowanej przez gen BCR-Abl zrewolucjonizowała leczenie tej choroby na przestrzeni ostatnich piętnastu lat.

Europejska Sieć Białaczkowa (European LeukemiaNet – ELN), badawcza sieć doskonałości finansowana przez Unię Europejską, w roku 2006, 2009 i 2013 wydała zalecenia dotyczące postępowania terapeutycznego. Wynikają one z konsensusu 32 ekspertów (z Europy, Ameryki, Azji i regionu Pacyfiku) w dziedzinie przewlekłej białaczki szpikowej, opartym na najlepszych danych naukowych dostępnych w momencie publikacji. Opracowane dla lekarzy zajmujących się tą chorobą, powinny być uznawane przez nich za standard opieki medycznej.

Zalecenia odnoszące się do terapii przewlekłej białaczki szpikowej mogą być trudne do zrozumienia przez pacjentów. Sporządziliśmy ten poradnik bez używania specjalistycznego języka, aby chorzy otrzymali łatwe w odbiorze omówienie informacji w nich zawartych.

Aktualizacja zaleceń ELN z roku 2013 bierze pod uwagę nowe leki przeciwbiałaczkowe, które niedawno stały się dostępne. Zdefiniowano istotne klinicznie punkty końcowe (czyli efekty leczenia), co umożliwia monitorowanie skuteczności terapii, oraz uwzględniono rolę testów diagnostycznych w kontroli jej przebiegu. Niniejszy informator koncentruje się tylko na treści wydania z 2013 roku i pozostaje ważny do chwili pojawienia się nowej i/lub zaktualizowanej wersji zaleceń terapeutycznych Europejskiej Sieci Białaczkowej.

Mamy nadzieję, że to streszczenie będzie pomocnym narzędziem przy omawianiu z lekarzem możliwości postępowania w przewlekłej białaczce szpikowej – warto ten poradnik zabrać z sobą na następną wizytę.

Niniejszy konspekt opracowała grupa robocza składająca się z wymienionych poniżej rzeczników pacjentów:

- **Jan Geissler** (przewodniczący grupy roboczej), CML Advocates Network oraz LeukaNET, Niemcy
- **Felice Bombaci**, Gruppo AIL Pazienti LMC, Włochy
- **Mina Daban**, LMC France, Francja
- **Euzebiusz Dziwinski**, Ogólnokrajowe Stowarzyszenie Pomocy Chorym na PBS, Polska
- **Tony Gavin**, Leukaemia CARE, Wielka Brytania
- **Jana Pelouchová**, Diagnóza CML, Czechy
- **Giora Sharf**, CML Advocates Network oraz Izraelskie Stowarzyszenie Pomocy Chorym na PBS, Izrael
- **Jan de Jong**, Fundacja Hematon, Holandia

Niniejszy konspekt recenzowali następujący eksperci:

- **prof. Gianantonio Rosti**, Szpital Uniwersytecki Świętej Urszuli-Malphigi w Bolonii, Włochy
- **prof. Francois-Xavier Mahon**, Uniwersytet w Bordeaux, Francja
- **prof. Giuseppe Saglio**, Uniwersytet Turyński, Włochy
- **prof. Gert J. Ossenkoppele**, Centrum Medyczne Wolnego Uniwersytetu w Amsterdamie, Holandia
- **prof. Pia Raanani**, Centrum Medyczne Ichchaka Rabina, Petach Tikwa, Izrael

Poradnik ten jest rezultatem przedsięwzięcia, do realizacji którego w głównej mierze przyczynili się pacjenci. Prawa autorskie i właścicielskie związane z tym dokumentem należą wyłącznie do CML Advocates Network (Sieci Rzeczników Pacjentów z PBS). Jest on dostępny w różnych językach na stronie <http://www.cmladvocates.net/cmlsummary>.

Istniejące obecnie metody leczenia

Przewlekła białaczka szpikowa dla większości pacjentów przemieniła się z choroby zagrażającej życiu w chorobę stosunkowo łatwą do opanowania. Dla chorych, którzy są właściwie leczeni i dobrze reagują na terapię, nie stanowi już niebezpieczeństwa takiego jak w przeszłości. Od czasu rozpoczęcia stosowania imatynibu, w roku 2001, dokonał się znaczący postęp w jej leczeniu: nie tylko wydłużył się okres przeżycia, ale i poprawiła się jakość życia.

Europejska Sieć Białaczkowa konsekwentnie wydaje zalecenia terapeutyczne: w roku 2006, 2009 i ostatnio 2013. Należy pamiętać, że w konkretnym przypadku wdrożona terapia może odbiegać od zaleceń podanych w tym informatorze. Różnice takie mogą wynikać z nietypowego przebiegu choroby u danego pacjenta i jego ogólnego stanu zdrowia. Można to streszczenie wykorzystać jako punkt wyjścia do rozmowy z lekarzem – oraz poprosić o wyjaśnienie, jeśli nie postępuje on według zaleceń ELN.

Leki przepisuje się w pewnej kolejności: jako leki tak zwanego pierwszego, drugiego i trzeciego rzutu (inaczej leki pierwszej, drugiej i trzeciej linii). Pacjent najprawdopodobniej otrzyma inhibitor BCR-Abl, zwany także inhibitorem kinazy tyrozynowej. Farmaceutyki te przeciwdziałają aktywności genu BCR-Abl, powodującego przewlekłą białaczkę szpikową. Mogą one ograniczyć chorobę do minimum i przywrócić zdrowie, ale nie mamy pewności, czy całkowicie ją likwidują.

Od pewnego czasu chorzy na przewlekłą białaczkę szpikową poddawani są skuteczniejszej terapii nowymi lekami, do których należą:

1. **imatynib** (Glivec®)
2. **dasatynib** (Sprycel®)
3. **nilotynib** (Tasigna®)
4. **bosutynib** (Bosulif®)
5. **ponatynib** (Iclusig®)

Poniżej podano ich opisy.

1. Imatynib i kombinacje

Imatynib jest pierwszym inhibitorem kinazy tyrozynowej BCR-Abl, który zastosowano przeciw białaczce. Większość chorych wykazuje pozytywną reakcję na leczenie. Ogólny odsetek pacjentów pozostających przy życiu po pięciu latach wynosi od 92% do 97%. Jednak niektóre chore osoby mogą wcale nie reagować na lek lub nie reagować na niego wystarczająco dobrze (są to tak zwani pacjenci oporni). U innych może wystąpić nietolerancja leku. Większość pacjentów opornych na ten specyfik lub go nietolerujących przechodzi na terapię innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej. Imatynib podaje się także w połączeniu z cytarabiną i interferonem alfa, ale te kombinacje nie dawały dotychczas lepszych wyników niż on sam. Zasadniczo imatynib wybiera się jako lek pierwszego rzutu, ale w szczególnych przypadkach może być lekiem drugiej, a nawet trzeciej, linii. Standardowe dawkowanie to 400 miligramów na dobę, ale z powodzeniem stosowano też inne dawki.

2. Dasatynib lub nilotynib

Lekarz może przepisać inny inhibitor kinazy tyrozynowej BCR-Abl – dasatynib albo nilotynib – nazywany inhibitorem kinazy tyrozynowej drugiej generacji. Powodem takiej decyzji może być ogólny stan zdrowia pacjenta lub zmiana cech komórek białaczkowych. Mogą one ulec modyfikacji pod względem biologicznym wskutek mutacji czyniącej je niewrażliwymi na wdrożoną terapię. Dasatynib oraz nilotynib stosuje się też jako leki pierwszego rzutu (zamiast imatynibu). Wyniki wstępnych badań klinicznych przeprowadzanych na uczestnikach leczonych nimi pierwszorazowo sugerują, że mogą one dać szybszą i skuteczniejszą reakcję niż imatynib. Wybór leku w indywidualnej sytuacji zależy od skutków ubocznych wywoływanych przez niego lub farmaceutyki przyjmowane równolegle, występowania oporności spowodowanej specyficznymi mutacjami oraz schorzeń współistniejących (obok białaczki). Dasatynib lub nilotynib podaje się więc jako lek drugiej linii (przy oporności lub nietolerancji na imatynib) lub od razu jako pierwszy. W szczególnych sytuacjach stosowane są one w trzecim rzucie. Należy jednak pamiętać, że niektóre rodzaje opornych komórek nie reagują odpowiednio na dasatynib i/lub nilotynib.

3. **Bosutynib**

W przypadku niereagowania, oporności lub nietolerancji na terapię jednym, dwoma lub trzema z wyżej opisanych inhibitorów kinazy tyrozynowej BCR-Abl rozwiązaniem może być bosutynib (inhibitor kinazy tyrozynowej drugiej generacji). Przepisuje się go jako lek drugiego rzutu, gdy imatynib, nilotynib i dasatynib nie stanowią właściwej metody leczenia.

4. **Ponatynib**

Dla niektórych chorych kolejnym wariantem postępowania jest ponatynib (inhibitor kinazy tyrozynowej BCR Abl drugiej generacji). Otrzymują oni go jako lek drugiej linii, jeśli nie reagują na pierwszorzutowy imatynib, dasatynib lub nilotynib. Może być także podany ponatynib jako lek terapeutyczny trzeciego rzutu jeśli chory nie reaguje lub nie toleruje innych inhibitorów kinazy tyrozynowej. Oporność na wszystkie te specyfiki (oprócz ponatynibu) może w szczególności być powodowana wystąpieniem mutacji genowej o nazwie T315I. Jeśli jednak pacjent miał w przeszłości problemy z sercem lub krążeniem krwi, lekarz starannie rozważy, czy włączenie ponatynibu będzie uzasadnione.

5. **Przeszczep komórek macierzystych (przeszczep szpiku kostnego)**

Jeżeli żaden z powyższych środków farmakologicznych nie daje dobrych wyników, przeszczepienie komórek macierzystych stanowi możliwość terapii chorych znajdujących się w fazie przewlekłej, którzy wykazują oporność lub nietolerancję na co najmniej jeden inhibitor kinazy tyrozynowej drugiej generacji. Dla chorych w fazie akceleracji (przyśpieszenia postępu choroby) przeszczep komórek macierzystych może być ratunkiem, gdy nie osiągnięto optymalnej odpowiedzi na leczenie. Pacjenci w fazie blastycznej (okresie wzrostu liczby komórek blastycznych) powinni go otrzymać tylko wtedy, gdy druga faza przewlekła może zostać ustabilizowana intensywną chemioterapią, z zastosowaniem lub bez inhibitora kinazy tyrozynowej.

Przeszczepienie komórek macierzystych polega na przeniesieniu zdrowych komórek macierzystych od dawcy do biorcy (jest to tak zwane przeszczepienie allogeniczne). Nowe komórki macierzyste mogą pomóc organizmowi wytworzyć wystarczająco dużo zdrowych krwinek czerwonych, białych i płytkowych. Jeśli przeszczep się przyjmie, choroba ustąpi. Niestety, transplantacja może też doprowadzić do poważnych komplikacji zdrowotnych, a nawet śmierci – dlatego w większości przypadków nie jest pierwszą opcją.

Nie ma jeszcze zadowalającej ilości danych na temat stosowania inhibitorów kinazy tyrozynowej przed i/lub po przeszczepieniu szpiku kostnego u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową – jednak dotychczas nie było doniesień o konkretnych zagrożeniach. Pacjenci otrzymują te leki przed i/lub po transplantacji szpiku, gdy ryzyko nawrotu choroby uznawane jest za wysokie.

6. **Interferon alfa i kombinacja**

Zanim wprowadzono na rynek imatynib, co miało miejsce na początku obecnego stulecia, lekiem z wyboru był interferon alfa, jeśli przeszczepienie komórek macierzystych było niemożliwe. Specyfik ten zabija komórki przewlekłej białaczki szpikowej. Gdy podaje się go jako pojedynczy lek, dobre rezultaty można uzyskać tylko u niewielkiej liczby pacjentów. Poza tym przy wysokich dawkach, wymaganych w monoterapii, często występują skutki uboczne. Obecnie interferon alfa testuje się w badaniach klinicznych w połączeniu z inhibitorami BCR-Abl, aby wywołać dodatkową reakcję odpornościową przeciw komórkom białaczkowym. Inhibitorów kinazy tyrozynowej nie należy przyjmować w ciąży, ponieważ mogą zaszkodzić nienarodzonemu dziecku, dlatego interferon alfa przydaje się do powstrzymywania choroby do czasu porodu.

7. **Hydroksymocznia**

Hydroksymocznik jest doustnym chemioterapeutycznym, który można stosować przez krótki okres przed rozpoczęciem leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej, na przykład do momentu potwierdzenia rozpoznania przewlekłej białaczki szpikowej lub gdy poziom krwinek w badaniu morfologicznym jest bardzo wysoki przed wykryciem przyczyny tego stanu. Związek ten zmniejsza ilość leukocytów we krwi.

Cele terapeutyczne

Osoby chore na przewlekłą białaczkę szpikową różnie reagują na leczenie, ale istnieją ogólne wskaźniki, które pomagają stwierdzić, czy terapia jest skuteczna – na przykład:

- powrót wyników badań morfologii krwi do wartości prawidłowych (odpowiedź hematologiczna)
- eliminacja komórek białaczkowych lub redukcja ich liczby, stwierdzana na podstawie zaniku chromosomu Filadelfia (całkowita remisja cytogenetyczna) i spadku poziomu BCR-Abl (różne stopnie odpowiedzi molekularnej)

Znajdujące się niżej sekcje i tabele są streszczeniem najnowszych zaleceń terapeutycznych dotyczących postępowania w przewlekłej białaczce szpikowej, opracowanych przez 32 ekspertów z Europejskiej Sieci Białaczkowej (ELN).

Są to generalne zalecenia. Rzeczywiste cele postępowania mogą być inne, w zależności od zaawansowania choroby w chwili rozpoznania, wieku pacjenta, odczuwanych przez niego skutków ubocznych, odpowiedzi na leczenie i ogólnego stanu zdrowia. Przez cały okres terapii lekarz będzie kontrolować przebieg białaczki za pomocą badań krwi i szpiku kostnego, które umożliwiają dokonanie oceny, czy wyznaczone cele zostały osiągnięte. Poniższe tabele mają na celu pomoc osobom chorym w zrozumieniu wyników badań i wdrożonego sposobu leczenia.

Wskaźnik ryzyka przy rozpoznaniu choroby w fazie przewlekłej

Kilka elementów, między innymi wiek chorego, wielkość śledziony i specyfika składu krwi, może kształtować odpowiedź na leczenie inhibitorami kinazy tyrozynowej. Są to tak zwane wyjściowe czynniki prognostyczne – muszą one być rozważone przed rozpoczęciem terapii. Na podstawie ich wartości oblicza się wartość wskaźnika ryzyka względnego, który mówi, czy pacjent znajduje się w grupie niskiego, czy wysokiego, ryzyka po zdiagnozowaniu przewlekłej białaczki szpikowej. Znajomość poziomu ryzyka pomaga wybrać właściwą drogę postępowania.

Opracowano trzy metody (tzw. modele rokownicze) – Sokala, Hasforda i EUTOS – obliczania wskaźnika ryzyka. Wszystkie uważane są za jednakowo dobre, chociaż najczęściej stosuje się wskaźnik Sokala.

Istnieją inne czynniki, których występowanie w chwili rozpoznania choroby daje gorsze rokowanie. Należą do nich określone, dodatkowe anomalie (nieprawidłowości) chromosomowe w komórkach z chromosomem Filadelfia, na przykład trisomia 8 i 19, nazywane aberracjami chromosomowymi „głównego szlaku”.

Kamienie milowe w terapii

Definicje odpowiedzi

„Odpowiedź” to reakcja organizmu na leczenie.

Optymalna odpowiedź

oznacza, że leczenie najprawdopodobniej da najlepszy możliwy efekt i doprowadzi do całkowitego wyzdrowienia. Nie ma wskazań, że potrzebna jest zmiana przyjętej procedury.

Niepowodzenie

oznacza, że dane leczenie w dłuższej perspektywie zapewne nie przyniesie oczekiwanych wyników i powinno zostać zmienione. Należy omówić z lekarzem możliwości dalszego postępowania.

Ostrzeżenia

są oznakami, że organizm nie reaguje na dane leczenie w sposób pożądaný. Lekarz powinien przeprowadzać częstsze kontrole i oprzeć się na tych ostrzeżeniach przy podejmowaniu decyzji o zmianie metody terapii.

Celem postępowania w przewlekłej białaczce szpikowej jest osiągnięcie remisji choroby, zdefiniowanej następująco:

- **całkowita odpowiedź hematologiczna** — The blood cell count has returned to normal, and tests don't show any immature white blood cells. Also, the spleen has returned to a normal size if it was enlarged.
- **całkowita odpowiedź cytogenetyczna (zwana też pełną)** — w analizie cytogenetycznej komórek szpiku kostnego nie stwierdza się komórek z chromosomem Filadelfia.
- **znaczną odpowiedź molekularną (zwana też większą)** — badanie metodą łańcuchowej reakcji polimerazy (PCR – polymerase chain reaction – badanie krwi pozwalające wykryć i policzyć bardzo małe ilości określonych części genu) nadal wykazuje obecność BCR-Abl, ale na niskim poziomie (poniżej 0,1%). Lekarze uważają to za bardzo dobry rezultat.
- **głęboka odpowiedź molekularna (4 lub 4,5)** — badanie metodą łańcuchowej reakcji polimerazy w dalszym ciągu potwierdza występowanie białaczki, ale na bardzo niskim poziomie, bliskim technicznej granicy wykrywalności (udział BCR-Abl poniżej 0,01% przy redukcji o 4 rzędy wielkości i poniżej 0,0032% przy redukcji o 4,5 rzędu wielkości).
- **całkowita odpowiedź molekularna** — metodą łańcuchowej reakcji polimerazy nie można znaleźć BCR-Abl we krwi ani w szpiku kostnym (jednak większość chorych wciąż ma śladową ilość genów BCR-Abl, która jest niewykrywalna).

W przeciwieństwie do chorych na inne rodzaje nowotworów pacjenci z przewlekłą białaczką szpikową będący w stanie remisji nie są w pełni zdrowi i przy obecnym stanie wiedzy nie zaleca się zaprzestania leczenia (z wyjątkiem kontrolowanych badań klinicznych oraz indywidualnych przypadków pod ścisłą obserwacją). Nawet jeśli testy nie wykazują żadnych oznak białaczki w komórkach, zawsze istnieje ryzyko nawrotu choroby.

Od momentu kontaktu z lekarzem potrzebne będą badania w różnych terminach, aby mógł on monitorować reakcję organizmu na chorobę i jej leczenie. Tabela 1 przedstawia wyniki testów laboratoryjnych podczas remisji oraz częstotliwość ich wykonywania. Kontrola może być prowadzona za pomocą analizy molekularnej lub cytogenetycznej albo ich obu.

Tabela 1

	Remisja	Badania
hematologiczna całkowita	<ul style="list-style-type: none"> • płytki krwi < 450 000 na mikrolitr • leukocyty < 10 000 na mikrolitr • morfologia z różnicowaniem krwinek: bez niedojrzałych granulocytów i poniżej 5% bazofilów • śledziona niewyczuwalna 	<p>analiza krwi przy diagnozie, następnie co 15 dni do osiągnięcia i potwierdzenia całkowitej odpowiedzi hematologicznej</p> <p>badanie przynajmniej co 3 miesiące lub gdy potrzebne</p>
cytogenetyczna brak	> 95% komórek z chromosomem Filadelfia	<p>analiza cytogenetyczna szpiku przy diagnozie oraz po 3, 6 i 12 miesiącach, do osiągnięcia i potwierdzenia całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej; po upływie roku – jeśli testy molekularne wykażą znaczną odpowiedź molekularną – analiza cytogenetyczna szpiku wymagana tylko wtedy, gdy standaryzowane testy molekularne są niedostępne</p> <p>w przypadku oznak ostrzegawczych powtarzać co miesiąc wszystkie testy cytogenetyczne i molekularne</p> <p>przy niepowodzeniu leczenia albo przejściu w fazę przyśpieszoną lub blastyczną analiza cytogenetyczna komórek szpiku kostnego, testy molekularne (metodą łańcuchowej reakcji polimerazy) i analiza mutacji</p>
minimalna	66–95% komórek z chromosomem Filadelfia	
mniejsza	36–65% komórek z chromosomem Filadelfia	
częściowa	1–35% komórek z chromosomem Filadelfia	
całkowita*	brak chromosomu Filadelfia w komórkach (co najmniej dwudziestu)	
molekularna znaczną	nie więcej niż 0,1% genów BCR-Abl w skali międzynarodowej (IS)	<p>testy molekularne (metodą polimerazową) co trzy miesiące do osiągnięcia i potwierdzenia znacznej odpowiedzi molekularnej (BCR-Abl \leq 0,1%); potem przynajmniej co 3–6 miesięcy</p>
głęboka (4 rzędy wielkości)	wykrywalna choroba z mniej niż 0,01% BCR-Abl (IS) lub niewykrywalna przy ponad 10 000 genów Abl w próbce	
głęboka (4,5 rzędu wielkości)	wykrywalna choroba z mniej niż 0,0032% BCR-Abl lub niewykrywalna przy ponad 32 000 genów Abl próbki	
niewykrywalna	w badaniu PCR nie stwierdza się obecności genów BCR-Abl we krwi	
mutacyjna	brak obecności mutacji	<p>analiza mutacji za pomocą sekwencjonowania metodą Sanger (jeden ze sposobów wykrywania mutacji) zalecana tylko w razie postępu choroby, niepowodzenia terapii lub oznak ostrzegawczych</p>

≤ oznacza mniej niż lub równo; > oznacza więcej niż

* może być zmierzona także przy pomocy fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (FISH) – innej metody wykrywania chromosomu Filadelfia w komórkach krwi

Poziomy odpowiedzi i ostrzeżeń w leczeniu pierwszego rzutu

W tabeli 2 zdefiniowano cele leczenia przewlekłej białaczki szpikowej (przykładowa sytuacja kliniczna: faza przewlekła, 400 mg imatynibu raz na dobę lub 100 mg dasatynibu raz na dobę lub 300 mg nilotynibu dwa razy na dobę jako pierwsza terapia inhibitorem kinazy tyrozynowej).

Tabela 2

Czas	Optymalna odpowiedź	Ostrzeżenia	Niepowodzenie
przy rozpoznaniu	nie dotyczy	wysokie ryzyko wg wskaźnika Sokala/Hasforda/EUTOS lub dodatkowe chromosomowe aberracje głównego szlaku w komórkach z chrom. Filadelfia *	nie dotyczy
po 3 miesiącach	BCR-Abl \leq 10% w badaniu PCR i/lub komórki z chromosomem Filadelfia \leq 35% w analizie cytogenetycznej	BCR-Abl $>$ 10% w badaniu PCR i/lub 36–95% komórek z chromosomem Filadelfia w analizie cytogenetycznej	brak całkowitej odpowiedzi hematologicznej i/lub komórki z chromosomem Filadelfia $>$ 95% w analizie cytogenetycznej
po 6 miesiącach	BCR-Abl $<$ 1% w badaniu PCR i/lub brak obecności komórek z chromosomem Filadelfia w analizie cytogenetycznej	BCR-Abl 1–10% w badaniu PCR i/lub 1–35% komórek z chromosomem Filadelfia w analizie cytogenetycznej	BCR-Abl $>$ 10% w badaniu PCR i/lub komórki z chromosomem Filadelfia $>$ 35% w analizie cytogenetycznej
po 12 miesiącach	BCR-Abl \leq 0,1% w badaniu PCR	BCR-Abl 0,1–1% w badaniu PCR	BCR-Abl $>$ 1% w badaniu PCR i/lub co najmniej 1 komórka z chromosomem Filadelfia w analizie cytogenetycznej
później, a także w dowolnym okresie podczas leczenia	BCR-Abl \leq 0,1% w badaniu PCR	dodatkowe chromosomowe aberracje głównego szlaku w komórkach bez chromosomu Filadelfia (na przykład anomalie w chromosomie 7 przy braku zmian w chromosomach 9 i 22)	<ul style="list-style-type: none"> • utrata całkowitej odpowiedzi hematologicznej, całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej lub znacznej odpowiedzi molekularnej.** • mutacje • dodatkowe chromosomowe aberracje głównego szlaku w komórkach z chromosomem F.

* komórki z chromosomem Filadelfia (Philadelphia) nazywane są komórkami Ph⁺-dodatnimi (Ph⁺-pozytywnymi) lub komórkami Ph⁺; komórki bez tego chromosomu nazywane są Ph⁻-ujemnymi (Ph⁻-negatywnymi) lub Ph⁻

** utrata znacznej odpowiedzi molekularnej powinna być potwierdzona dwoma testami molekularnymi, jeden po drugim, i wykryciem poziomu BCR-Abl \geq 1% w co najmniej jednym z nich

Poziomy odpowiedzi i ostrzeżeń w leczeniu drugiego rzutu

W tabeli 3 zdefiniowano cele leczenia przewlekłej białaczki szpikowej dasatynibem, nilotynibem, bosutynibem lub ponatynibem po uprzedniej terapii innym inhibitorem kinazy tyrozynowej. Te objaśnienia i normy oparte są głównie na danych dotyczących dasatynibu/nilotynibu i – dopóki nie będzie dostępna większa ilość informacji – odnoszą się tymczasowo także do bosutynibu/ponatynibu. Z definicji tych nie można korzystać przy dalszej terapii po niepowodzeniu z dwoma innymi inhibitorami kinazy tyrozynowej!

Tabela 3

Czas	Optymalna odpowiedź	Ostrzeżenia	Niepowodzenie
w punkcie wyjścia (czyli bezpośrednio przed rozpoczęciem terapii drugiej linii)	nie dotyczy	brak lub utrata całkowitej odpowiedzi hematologicznej albo brak całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej na pierwszoliniowe inhibitory kinazy tyrozynowej albo wysokie ryzyko wg wskaźnika Sokala/Hasforda/EUTOS	nie dotyczy
po 3 miesiącach	BCR-Abl \leq 10% w badaniu PCR i/lub komórki z chromosomem Filadelfia \leq 65% w analizie cytogenetycznej	BCR-Abl $>$ 10% w badaniu PCR i/lub 66–95% komórek z chromosomem Filadelfia w analizie cytogenetycznej	brak całkowitej odpowiedzi hematologicznej i/lub komórki z chromosomem Filadelfia $>$ 95% w analizie cytogenetycznej i/lub nowe mutacje
po 6 miesiącach	BCR-Abl \leq 10% w badaniu PCR i/lub komórki z chromosomem Filadelfia $<$ 35% w analizie cytogenetycznej	występowanie 35-65% komórek z chromosomem Filadelfia w analizie cytogenetycznej	BCR-Abl $>$ 10% w badaniu PCR i/lub komórki z chromosomem Filadelfia $>$ 65% w analizie cytogenetycznej i/lub nowe mutacje
po 12 miesiącach	BCR-Abl $<$ 1% w badaniu PCR i/lub brak obecności komórek z chromosomem Filadelfia w analizie cytogenetycznej	BCR-Abl 1–10% w badaniu PCR i/lub 1–35% komórek z chromosomem Filadelfia w analizie cytogenetycznej	BCR-Abl $>$ 10% w badaniu PCR i/lub komórki z chromosomem Filadelfia $>$ 35% w analizie cytogenetycznej i/lub nowe mutacje
później, a także w dowolnym okresie podczas leczenia	BCR-Abl \leq 0,1% w badaniu PCR	dodatkowe chromosomowe aberracje głównego szlaku w komórkach bez chromosomu Filadelfia (na przykład anomalie w chromosomie 7) lub BCR-Abl $>$ 0,1% w badaniu PCR	<ul style="list-style-type: none"> • utrata całkowitej odp. hematol. • utrata całkowitej/częściowej odpowiedzi cytogenetycznej • nowe mutacje • utrata znacznej odp. molekular.* • dodatkowe chromosomowe aberracje głównego szlaku w komórkach z chromosomem F.

* utrata znacznej odpowiedzi molekularnej powinna być potwierdzona dwoma testami molekularnymi, jeden po drugim, i wykryciem poziomu BCR-Abl \geq 1% w co najmniej jednym z nich

Wybór terapii w fazie przewlekłej

W tabeli 4 podano opcje leczenia pierwszego, drugiego i trzeciego rzutu w przewlekłej fazie białaczki, w tym przeszczepienie komórek macierzystych. Wybór leku zależy od charakterystyki choroby, ogólnej kondycji pacjenta, typowych skutków ubocznych (różnych dla każdego specyfiku) i innych czynników.

Tabela 4

Linia leczenia	Którzy chorzy?	Jaka terapia?
pierwsza	wszyscy	imatynib 400 mg raz na dobę, nilotynib 300 mg dwa razy na dobę lub dasatynib 100 mg raz na dobę Oznaczenie typu HLA* pacjenta i jego rodzeństwa powinno być wykonane tylko przy występowaniu ostrzeżeń (wysokie ryzyko, dodatkowe aberracje chromosomowe głównego szlaku w komórkach z chromosomem Filadelfia).
druga (po imatynibie, nilotynibie lub dasatynibie)	wykazujący objawy zatrucia (nietolerancji) i oporności	u pacjentów z nietolerancją: przejście na którykolwiek z pozostałych inhibitorów kinazy tyrozynowej zatwierdzonych jako lek pierwszego rzutu w standardowej dawce u pacjentów z opornością: wyższa dawka (imatynib 400 mg dwa razy na dobę, nilotynib 400 mg dwa razy na dobę, dasatynib 70 mg dwa razy na dobę lub 140 mg raz na dobę), uwzględniając ewentualne mutacje, skutki uboczne poprzedniej terapii oraz choroby wtórne, które trzeba wziąć pod uwagę – zmianę leku uważa się za lepsze rozwiązanie niż zwiększenie dawki imatynibu
druga (po imatynibie)	po niepowodzeniu uprzedniej terapii	dasatynib, nilotynib, bosutynib (500 mg raz na dobę) lub ponatynib (45 mg raz na dobę) oznaczenie typu HLA pacjenta i jego rodzeństwa
druga (po nilotynibie)	po niepowodzeniu uprzedniej terapii	dasatynib, bosutynib lub ponatynib oznaczenie typu HLA pacjenta i jego rodzeństwa rozważenie przeszczepienia komórek macierzystych
druga (po dasatynibie)	po niepowodzeniu uprzedniej terapii	nilotynib, bosutynib lub ponatynib oznaczenie typu HLA pacjenta i jego rodzeństwa rozważenie przeszczepienia komórek macierzystych
trzecia (po dwóch inhibitorach kinazy tyrozynowej)	niereagujący na dwa inhibitory kinazy tyrozynowej i/lub ich nietolerujący oraz gdy brak przeciwwskazań	dowolny z pozostałych inhibitorów kinazy tyrozynowej może być zalecane przeszczepienie komórek macierzystych, jeżeli jest wykonalne
dowolna	ze stwierdzoną mutacją T315I	ponatynib oznaczenie typu HLA pacjenta i jego rodzeństwa rozważenie przeszczepienia komórek macierzystych

* Ludzkie antygeny leukocytarne (HLA to skrót od terminu angielskiego: *human leukocyte antigens*) są specyficznymi znacznikami znajdującymi się w większości komórek ciała. Za ich pomocą układ odpornościowy dowiadyuje się, które komórki należą do organizmu, a które nie. Określenie profilu tych antygenów daje wiedzę, czy i w jakim stopniu znaczniki pacjenta odpowiadają znacznikom dawcy komórek macierzystych. Im lepsze dopasowanie (tzw. zgodność tkankowa), tym mniejsze prawdopodobieństwo zaatakowania komórek biorcy przez komórki odpornościowe dawcy.

Wybór terapii w fazie akceleracji

W tabeli 5 podano opcje leczenia chorych znajdujących się w fazie przyśpieszonej lub blastycznej.

Tabela 5

Faza akceleracji i faza blastyczna	Którzy chorzy?	Jaka terapia?
Faza akceleracji i faza blastyczna w momencie rozpoznania choroby	nigdy nie poddawani terapii inhibitorem kinazy tyrozynowej	<ul style="list-style-type: none"> • imatynib 400 mg dwa razy na dobę, dasatynib 70 mg dwa razy na dobę lub 140 mg raz na dobę • przeszczepienie komórek macierzystych u wszystkich chorych w fazie blastycznej oraz u tych chorych w fazie akceleracji, którzy nie wykazują optymalnej odpowiedzi • chemioterapia, o ile konieczna, przed transplantacją komórek macierzystych
Faza akceleracji i faza blastyczna jako progresja z fazy przewlekłej	poddani nieskutecznie terapii inhibitorem kinazy tyrozynowej	<ul style="list-style-type: none"> • dowolny inhibitor kinazy tyrozynowej niezastosowany przed progresją (ponatynib w obecności mutacji T315I), przy lub bez jednoczesnej chemioterapii, i następnie transplantacja komórek macierzystych, jeśli wykonalna • w przypadku nieustępującej, odpornej na leczenie fazy blastycznej allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych nie jest zalecane – odpowiedniejsza może być chemioterapia i/lub opieka paliatywna

Zakończenie leczenia

Eksperti z Europejskiej Sieci Białaczkowej radzą, żeby chorzy na przewlekłą białaczkę szpikową, którzy optymalnie reagują na terapię, bezterminowo kontynuowali przyjmowanie standardowej, zalecanej im dawki. Badano konsekwencje rezygnacji z podawania imatynibu niektórym pacjentom wykazującym głęboką odpowiedź molekularną przez co najmniej dwa lata. Około 40% z nich utrzymało ten sam stopień odpowiedzi – nazywa się to remisją bezlekową – przy czym obserwacja trwała od roku do czterech lat. Obecnie nie ma jednak wystarczających danych, aby zalecić przerwanie leczenia w sytuacji innej niż dobrze zorganizowane, kontrolowane badanie kliniczne. Eksperymenty takie są cały czas prowadzone, także w zakresie alternatywy dla całkowitego zaprzestania terapii (na przykład stosowanie imatynibu w sposób okresowy).

Zakończenie leczenia jest dopuszczalne w indywidualnych przypadkach, również poza próbami klinicznymi, jeśli możliwe jest zapewnienie certyfikowanego monitoringu molekularnego wysokiej jakości w miesięcznych odstępach. Jest to szczególnie ważne dla kobiet planujących urodzenie dziecka, gdyż zajście w ciążę podczas terapii inhibitorami kinazy tyrozynowej wiąże się z dużym niebezpieczeństwem.

Skutki uboczne

Różne leki mają różne działania niepożądane – dotyczy to także inhibitorów kinazy tyrozynowej. Przy wyborze jednego z nich lekarz rozważy ten problem, biorąc pod uwagę specyfikę choroby oraz inne kwestie zdrowotne, niezwiązane z przewlekłą białaczką szpikową.

Niekorzystne efekty prowokowane przez inhibitory kinazy tyrozynowej dzielą się na trzy ogólne rodzaje:

1. poważne skutki uboczne, występujące najczęściej w trakcie pierwszego etapu leczenia. Można je opanować, ale niekiedy trzeba tymczasowo odstawić lek lub zmniejszyć dawkę. W przybliżeniu jeden pacjent na dziesięciu musi zupełnie zaprzestać jego stosowania.
2. niewielkie skutki uboczne, pojawiające się na początku terapii i utrzymujące się przez długi okres. One również są do opanowania (organizm je toleruje), ale obniżają jakość życia. Zniechęcają chorego do przyjmowania przepisanego mu leku, co stanowi główną przyczynę niepowodzenia terapii. Wiele z nich jest wspólnych dla wszystkich inhibitorów kinazy tyrozynowej – są jednak pewne różnice w ich częstotliwości i uciążliwości i niektórzy pacjenci odnoszą korzyść z zastąpienia jednego leku innym.
3. późne powikłania (na przykład niezwiązane bezpośrednio z działaniem leku), którymi mogą być – po jakimś czasie – problemy z sercem i naczyniami krwionośnymi, układem oddechowym, wątrobą, trzustką, a także odpornością lub metabolizmem.

Wszystkie inhibitory kinazy tyrozynowej mogą oddziaływać na serce, należy więc stosować je z wielką ostrożnością u pacjentów cierpiących na niewydolność tego narządu. Lekarz powinien być poinformowany o wszelkich problemach z sercem, które występowały u chorego.

Nilotynib podejrzewany jest najbardziej o powodowanie schorzeń tętnic, natomiast dasatynibowi przypisuje się szczególnie powikłania dotyczące płuc i opłucnej (błony otaczającej płuca i wyściełającej wnętrze klatki piersiowej). Na temat niekorzystnych działań bosutynibu i ponatynibu dostępnych było bardzo niewiele danych w momencie wydawania zaktualizowanych zaleceń Europejskiej Sieci Białaczkowej w roku 2013 (pewną ilość wiarygodnych informacji w tym zakresie opublikowano już po ich opracowaniu).

Późne lub długotrwałe skutki uboczne oraz powikłania wywoływane przez inhibitory kinazy tyrozynowej drugiej generacji nie są jeszcze w pełni poznane. Wszyscy nimi leczeni powinni pozostawać pod stałą obserwacją.

Bądź aktywnym pacjentem

Kilka uwag i wskazówek

Niniejsze zalecenia nie mają na celu zastąpienia porady lekarskiej, ale ułatwienie zrozumienia pewnych kwestii związanych z terapią przewlekłej białaczki szpikową, wykonywanymi badaniami oraz wynikami. Aby uzyskać najlepsze rezultaty, warto być aktywnym pacjentem – rozważ więc podane niżej wskazówki:

1. **Znajdź lekarza, który bardzo dużo wie o przewlekłej białaczce szpikową** i leczył wiele chorych na nią osób. Jest to szczególnie ważne, jeśli choroba jest zaawansowana, jeżeli wyniki badań są niejasne lub jeśli występują poważne lub nietypowe skutki uboczne terapii. Liczy się doświadczenie.
2. **Rozmawiaj z lekarzem na każdym etapie choroby**, zwłaszcza przed zaprzestaniem lub zmianą terapii. Zadawaj pytania, aż uzyskasz odpowiedzi, które rozumiesz.
3. **Poznaj cele leczenia**. Notuj przebieg terapii farmakologicznej i wyniki badań.
4. **Pilnuj, aby lekarz miał ciągłą kontrolę nad postępowaniem terapii**. Przychodź regularnie na wizyty, gdyż przewlekła białaczka szpikowa to choroba zagrażająca życiu, jeśli nie jest odpowiednio leczona.
5. **Odczuwasz skutki uboczne?** Spisz je i porozmawiaj o nich z lekarzem przy następnej wizycie. Pomoże on im zaradzić – ale tylko wtedy, gdy się o nich dowie.
6. **Zapytaj lekarza, czy możesz wziąć udział w badaniach klinicznych**. W pewnych przypadkach nie tylko uzyskasz pomoc, ale także przyczynisz się do poprawy sytuacji osób, które w przyszłości zachorują na przewlekłą białaczkę szpikową.
7. **Daj swojemu leкови czas na zadziałanie**. Decyzja o przejściu na inny powinna być oparta na solidnych podstawach. Jeśli wyniki testów są niejednoznaczne, warto je powtórzyć.
8. **Pamiętaj, że zadziałać mogą tylko leki, które faktycznie zażywasz**. Są potwierdzenia, że nieprzestrzeganie wyznaczonego schematu dawkowania prowadzi do niepowodzenia terapii. Poinformuj lekarza o swoich obawach, zanim zdecydujesz się odstawić lek lub pominąć dawkę.
9. **Szukaj pomocy i wymieniaj doświadczenia**. Kontaktuj się z innymi ludźmi, których dotknęła ta choroba, oraz z grupami wsparcia osób cierpiących na przewlekłą białaczkę szpikową – takie grupy istnieją w ponad 70 krajach, a ich listę zamieszczono na stronie Sieci Rzeczników Pacjentów z PBS: <http://www.cmladvocates.net/members>
10. **Powiedz rodzinie i przyjaciołom, jak mogą pomóc**. Zabieraj z sobą członka rodziny lub przyjaciela na wizyty u lekarza – druga osoba może zapamiętać lub zapisać istotne informacje, które umkną pierwszej. Nie zapominaj: nie musisz przechodzić przez to samotnie.

Poszukujesz grupy wsparcia?

Organizacje pacjenckie pomagają nawiązać kontakt z innymi chorymi, dowiedzieć się więcej o chorobie, dotrzeć do przydatnych informacji lub znaleźć doświadczonego lekarza w celu uzyskania drugiej opinii. Lista stowarzyszeń wspierających osoby chore na przewlekłą białaczkę szpikową, w tym z Polski, jest na stronie Sieci Rzeczników Pacjentów z PBS: <http://www.cmladvocates.net/members>

Podziękowania

Niniejsze streszczenie, opracowane przez Sieć Rzeczników Pacjentów z PBS, oparte jest na artykule European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. Został on opublikowany w czasopiśmie medycznym Blood w roku 2013 (Baccarani et al., Blood, 2013, 122: 872–884). Lekarz, bibliotekarz akademicki lub ktoś ze stowarzyszenia pacjentów może być w stanie udostępnić egzemplarz czasopisma albo kopię artykułu.

Grupa robocza dziękuje pani Marion Alzer za przygotowanie i zredagowanie tego streszczenia.

Pełną odpowiedzialność za całą ostateczną treść merytoryczną ponosi Sieć Rzeczników Pacjentów z PBS (CML Advocates Network: (<http://www.cmladvocates.net>), hostowana przez Leukemia Patient Advocates Foundation, Münzgraben 6, 3000 Bern, Szwajcaria). Koszty zarządzania, tłumaczenia i druku pokryto z niewarunkowego grantu edukacyjnego przyznanego Sieci Rzeczników Pacjentów z PBS przez firmę Bristol Myers Squibb.

wersja: 22 września 2014 (3.4/2014)