

***Streszczenie wykładu "Co nowego w leczeniu i ocenie efektów leczenia
PBSz" wygłoszonego w trakcie Ogólnopolskiego Zjazdu
Stowarzyszenia Pacjentów Chorych na Przewlekłą Białaczkę Szpikową
w Kielcach, w dniu 4.10.2008***

Kajetana Foryciarz, Klinika Hematologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie

Podstawowym narzędziem do **oceny efektów leczenia** przewlekłej białaczki szpikowej są odpowiednie badania kontrolne wykonywane w ustalonych odstępach czasowych. Harmonogram tych badań został zaproponowany przez Panel Ekspertów European Leukemia Net w 2006 roku¹ i jest obowiązującym schematem postępowania.

Morfologia krwi obwodowej to pierwsze i podstawowe badanie wykonywane przy podejrzeniu choroby. W trakcie leczenia badanie to powinno być wykonywane co tydzień do czasu uzyskania całkowitej remisji hematologicznej a następnie w odstępach 3-miesięcznych.

Badanie cytogenetyczne wykonywane jest przy rozpoznaniu, następnie co 6 miesięcy do czasu uzyskania całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej, a następnie rzadziej- co rok lub półtora, pod warunkiem regularnego wykonywania ilociowych badań molekularnych (RQ-PCR).

Bardzo ważne:

Miarodajną ocenę daje nam tylko badanie, w którym ocenianych było co najmniej 20 komórek. Ilość ocenionych komórek jest wymieniona w opisie badania lub umieszczona w kwadratowych nawiasach [20]. Jeśli liczb w kwadratowych nawiasach jest więcej, wówczas o ilości ocenionych komórek świadczy suma tych liczb.

Przykład:

46,XY,t(9,22)(q34;q11),der(12)add(12)(p13) [10]/46,XY[10] – ocenionych 20 komórek

Badanie molekularne ilościowe (RQ-PCR) wykonywane w regularnych odstępach trzymiesięcznych przez cały okres leczenia.

Bardzo ważne:

- ocena ilościowa- a zatem jak wygląda zmiana ilości komórek nieprawidłowych w kolejnych wykonywanych badaniach
- ocena nie rzadziej niż raz na trzy miesiące- pozwala w większości przypadków odpowiednio wcześniej przewidzieć ewentualną progresję choroby
- badanie molekularne musi być wykonywane co trzy miesiące nawet u tych pacjentów, którym udało się osiągnąć całkowitą odpowiedź molekularną. W tych przypadkach dopuszczane jest wykonywanie badania **jakościowego** do czasu ewentualnego ponownego pojawienia się transkryptu.

Badanie cytogenetyczne a molekularne

Do niedawna jedynym dostępnym badaniem pozwalającym ocenić odpowiedź na leczenie było badanie cytogenetyczne. W badaniu tym ocenianych jest 20 przypadkowych komórek pobranych ze szpiku kostnego.

W Polsce w kilku ośrodkach klinicznych jest możliwość wykonania ilościowego badania molekularnego, w którym ocenianych jest 10-20 milionów komórek a zatem miarodajność tego badania w ocenie ilości komórek nowotworowych, jest nieporównanie wyższa.

Obecnie, w dobie dostępności badań molekularnych, okazuje się, że badanie cytogenetyczne umożliwia jedynie wstępną orientację w uzyskiwanej odpowiedzi na leczenie.

Obserwacje kliniczne pokazują, że wyniki badań cytogenetycznych i molekularnych w wielu przypadkach nie korelują ze sobą a zatem ocena jedynie badania cytogenetycznego, bez molekularnego, może prowadzić do fałszywych wniosków.

Badanie cytogenetyczne ma natomiast znaczenie w bardziej zaawansowanych fazach choroby ponieważ, oprócz chromosomu Filadelfia, pozwala wykryć inne nieprawidłowości genetyczne. Przyjmuje się, że pojawienie się dodatkowych zaburzeń cytogenetycznych w klonie komórek zawierających już chromosom Filadelfia, może zwiastować progresję choroby. Stąd zalecenie okresowego wykonywania tego badania.

W poniższej tabeli podano w jakich odstępach czasowych należy wykonywać poszczególne badania i jak oceniać rodzaj uzyskanej odpowiedzi. Dane te są efektem ustaleń Panelu Ekspertów LeukemiaNet i dotyczą pacjentów w fazie przewlekłej, którzy leczenie imatynibem (Glivec®) rozpoczęli do roku od rozpoznania choroby.

Czas	Brak odpowiedzi na leczenie	Odpowiedź suboptymalna
<i>Diagnoza</i>	-	-
3 mies od diagnozy	brak odpowiedzi hematologicznej	brak CHR
<i>6 mcy od diagnozy</i>	<i>brak CHR, brak CgR (Ph+ >95%)</i>	<i>brak PCgR (Ph+ >35%)</i>
12 mcy od diagnozy	brak PCgR (Ph+ >35%)	brak CCgR
<i>18 mcy od diagnozy</i>	<i>brak CCgR</i>	<i>brak MMolR</i>
Kiedykolwiek	Utrata CHR; utrata CCgR; mutacje	dotatkowe zab cytogen w klonie Ph+; utrata MMolR; mutacje

Baccarani et al.: Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet, Blood, 2006

Objaśnienia:

CHR- całkowita odpowiedź hematologiczna

CgR- odpowiedź cytogenetyczna (jakakolwiek)

PCgR- częściowa odpowiedź cytogenetyczna

CCgR- całkowita odpowiedź cytogenetyczna

MMolR- większa odpowiedź molekularna

Powyższe wytyczne mogą się wkrótce zmienić w związku z pojawiającymi się wynikami badań, mówiącymi o lepszych efektach i bardziej stabilnej odpowiedzi na leczenie u pacjentów, którzy szybciej- w ciągu pierwszych sześciu miesięcy leczenia, uzyskali większą odpowiedź molekularną. Przedstawione przez prof. Susan Branford na

Europejskim Kongresie Hematologicznym w 2008 roku wyniki obserwacji dużej grupy, ponad 800 pacjentów dowodzą, że spośród pacjentów, którzy uzyskali większą odpowiedź molekularną w ciągu pierwszych sześciu miesięcy od rozpoznania, aż 93% uzyskuje z czasem całkowitą odpowiedź molekularną, czyli najlepszą możliwą odpowiedź na leczenie.

Obserwacje przeprowadzone zaś przez zespół Hammersmith Hospital Imperial College w Londynie sugerują, że pacjenci, którzy uzyskują całkowitą odpowiedź cytogenetyczną, jednak bez większej odpowiedzi molekularnej- mają większą tendencję do progresji ². Doniesienia te powodują konieczność rygorystycznego przestrzegania harmonogramu badań kontrolnych tak aby można było jak najwcześniej zidentyfikować tych pacjentów, którzy być może w przyszłości będą wymagali zastosowania innych sposobów leczenia. Należy również podkreślić, że wytyczne mówią jasno o ilościowym monitorowaniu molekularnym w odstępach trzymiesięcznych od momentu rozpoznania, nie zaś od czasu uzyskania całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej.

Badaniem pomocniczym, mającym znaczący wpływ na podejmowanie decyzji o ewentualnej zmianie sposobu leczenia, ma dostępne od niedawna ***oznaczenie poziomu imatynibu w surowicy krwi***.

Aby badanie było miarodajne, konieczne jest pobranie krwi do badania tuż przed przyjęciem kolejnej dawki leku, tak aby uzyskany wynik wskazywał najniższe stężenie leku osiągane w ciągu doby. Optymalnym stężeniem imatynibu w surowicy krwi, które koreluje z osiągnięciem optymalnej odpowiedzi jest około 1000 ng/ml ³. Na podstawie obserwacji klinicznych wydaje się, że oznaczenie stężenia imatynibu w surowicy powinno być wykonane kilkakrotnie u każdego pacjenta tak aby wykluczyć wyniki zafałszowane na przykład zbyt krótkim odstępem pomiędzy ostatnią dawką leku a pobraniem krwi do badania.

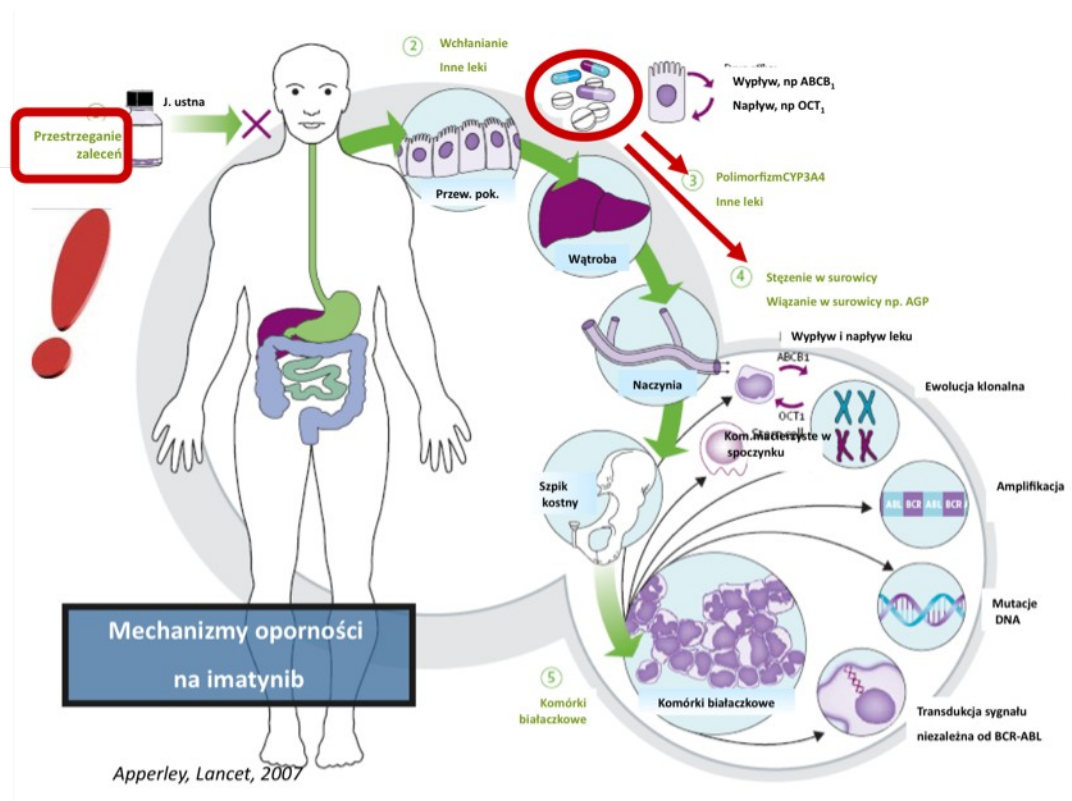
Oznaczenie poziomu imatynibu w surowicy należy traktować jako badanie pomocnicze. W przypadku niewystarczającej skuteczności leczenia pomaga wykryć przypadki kiedy powodem jest zbyt niski poziom leku w surowicy, sugerując wówczas zwiększenie dawki. Z drugiej strony- jeśli odpowiedź na leczenie jest niewystarczająca a poziom leku w surowicy wysoki- przemawia to za opornością na dotychczasowe leczenie i sugeruje jego

zmianę. Samo oznaczenie poziomu leku w surowicy, bez korelacji z uzyskiwaną odpowiedzią na leczenie, nie może być podstawą do podejmowania decyzji terapeutycznych choćby ze względu na obserwowane pojedyncze przypadki, w których pacjenci uzyskujący bardzo dobrą odpowiedź na leczenie, posiadają niskie stężenie leku w surowicy. Za bardzo dobrą odpowiedź w tych przypadkach odpowiadają z pewnością inne mechanizmy, dzięki którym stężenie leku w komórkach docelowych jest wystarczające pomimo niskiego poziomu w surowicy.

Oporność na imatynib

Problem oporności na inhibitory kinaz tyrozynowych, a zwłaszcza na imatynib jako najszerszej stosowany, jest szeroko dyskutowany i pozostaje przedmiotem wielu badań laboratoryjnych i klinicznych.

Wiadomo już, że mechanizmów oporności jest wiele⁴. Wiadomo również, że na większość z nich nie mamy w obecnej chwili żadnego wpływu. Nie ma bowiem narzędzi do ich oceny ani sposobów bezpośredniego na nie oddziaływania.



Mutacje

Uwaga badaczy skupia się obecnie głównie na problemie mutacji w obrębie genu *BCR/ABL*, ponieważ znaleziono metody na ich oznaczenie. Nie znaczy to wcale, że mutacje są najczęstszymi czy najważniejszymi przyczynami oporności na imatynib. Stwierdzenie obecności mutacji u pacjentów opornych na leczenie daje niekiedy ważne informacje pomagające podjąć dalsze decyzje, jednak niestwierdzenie ich nie daje żadnej odpowiedzi dotyczącej ani mechanizmu oporności ani dalszego postępowania.

Największe znaczenie przypisuje się stwierdzeniu obecności mutacji T315I ponieważ jest ona oporna na wszystkie stosowane obecnie inhibitory kinaz. Jak zatem dalej leczyć pacjenta, u którego stwierdzono jej występowanie?

Sytuacja taka jest wskazaniem do zakwalifikowania pacjenta do procedury przeszczepu szpiku od dawcy spokrewnionego lub niespokrewnionego.

Ci z pacjentów posiadających mutację T315I, którzy nie mogą z różnych przyczyn być poddani przeszczepowi (podeszły wiek, inne poważne choroby, np serca, brak dawcy), mogą być kwalifikowani do badań klinicznych tych nowych leków, które, jak się oczekuje, wykażą skuteczność w tej sytuacji.

Jeśli nie ma możliwości włączenia pacjenta do badania klinicznego zaleca się próbę stabilizacji choroby z pomocą hydroksymocznika, interferonu lub niskich dawek chemioterapii. Doświadczenia kliniczne wskazują, że u tych pacjentów, posiadających mutację T315I, okresowe leczenie inhibitorem kinaz tyrozynowych, naprzemian z wymienionymi lekami może przyczynić się do wydłużenia trwania fazy przewlekłej.

Komórki macierzyste w spoczynku

Komórki macierzyste w stanie „uśpienia” znajdujące się w szpiku kostnym a zawierające chromosom Filadelfia są główny powodem, dla którego leki z grupy inhibitorów kinaz muszą być przyjmowane przez chorego przez całe życie lub do czasu przeszczepu. Sam przeszczep szpiku daje szansę ale nie gwarancję wyleczenia choroby, właśnie na skutek przetrwania Filadelfia-dodatnich komórek macierzystych.

Obecnie stosowane inhibitory kinaz tyrozynowych (imatynib, nilotynib, dazatynib a także dostępny wkrótce bosutynib) nie docierają swym działaniem do komórek macierzystych w stanie spoczynku i „czekają” aż komórka zaczyna się dzielić.

Nie wiemy czy wszystkie komórki macierzyste w spoczynku w którymś momencie przejdą w stan aktywny. Wychodząc z tego założenia moglibyśmy podważyć celowość leczenia radykalnego jakim jest przeszczep szpiku. Ten sposób leczenia nie daje co prawda gwarancji wyleczenia i u części osób po przeszczepie choroba powraca ale znaczna część pacjentów powraca do zdrowia i nie wymaga ponownego stosowania inhibitorów kinaz.

OCT-1

O skuteczności działania leku decyduje w znaczącej mierze jego stężenie wewnątrz komórki docelowej. Wiadomo obecnie, że jednym z mechanizmów odpowiedzialnych za

napływ leku do komórki jest czynnik OCT-1, którego funkcja może być porównana do pompy powodującej napływ leku do komórki. Pacjenci wykazujący duże stężenie tego czynnika mają wyższe efektywne wewnątrzkomórkowe stężenie leku co może decydować o jego wyższej skuteczności.

Ci zaś, którzy mają niskie stężenie OCT-1 są być może lepszymi kandydatami do zastosowania leków w wyższych dawkach lub o silniejszym działaniu. Należy pamiętać, że imatynib należy do leków transportowanych właśnie w opisanym mechanizmie, podczas kiedy inhibitor II generacji, dazatynib, nie podlega mu.

Oznaczenia poziomu OCT-1 nie są obecnie wykonywane rutynowo ale prawdopodobnie już wkrótce będzie możliwość wykonania takiego badania.

Leki towarzyszące

Wielu pacjentów chorych na przewlekłą białaczkę szpikową leczy się również z powodu innych chorób i przyjmuje różne leki. W takiej sytuacji zawsze powstaje pytanie jak te wszystkie zażywane leki oddziałują ze sobą i które z nich wolno a których nie wolno przyjmować łącznie z imatynibem i innymi inhibitorami kinaz.

Wszystkie leki z grupy inhibitorów kinaz tyrozynowych przetwarzane są w wątrobie z udziałem tzw cytochromu P-450. Jest to droga, którą przetwarzanych jest większość substancji będących lekami a zatem z praktycznego punktu widzenia nie ma możliwości uniknięcia leków pozostających w jakiejś interakcji z imatynibem, dazatynibem czy nilotynibem.

Jeśli natomiast okazuje się, że pacjent nie uzyskuje optymalnej odpowiedzi na leczenie, wówczas jednym z elementów jest uważna analiza innych leków przyjmowanych równocześnie z inhibitorem kinaz. Należy pamiętać, że leki będące induktorami cytochromu P-450 mogą obniżać stężenie imatynibu, dazatynibu czy nilotynibu w surowicy krwi. Do takich leków należą między innymi sterydy kory nadnerczy (enkorton, metylprednizolon i inne).

Bardzo ważne

Pamiętajmy aby przedstawiać lekarzowi prowadzącemu listę aktualnie przyjmowanych leków.

Przestrzeganie zaleceń

Jedyny mechanizm mogący doprowadzić do nieoptymalnej odpowiedzi na leczenie, na który mamy bezpośredni wpływ to nieprzestrzeganie regularnego przyjmowania leku. Zagadnienie to dotyczy wszystkich pacjentów mających zalecenie regularnego przyjmowania leku, którego zadaniem nie jest łagodzenie obecnych dolegliwości ale zabezpieczenie przed odległymi skutkami choroby. Okazuje się, że w przypadku kiedy lek ma być przyjmowany raz dziennie- tylko ok 80% pacjentów zażywa go regularnie, zaś 1/5 robi dłuższe lub krótsze przerwy lub opuszcza niektóre dawki⁵. W przypadku leków przyjmowanych w dwóch dawkach, odsetek pacjentów przestrzegających schematu zażywania jest jeszcze mniejszy.

W przypadku przewlekłej białaczki szpikowej należy spodziewać się, że przerwy takie najprawdopodobniej doprowadzą do utraty uzyskanej odpowiedzi.

Biorąc pod uwagę fakt, że odsetek pacjentów opornych na leczenie imatynibem wynosi według różnych opracowań od 14 do 50%, należy przyjąć, że znaczna ich liczba to osoby, które po prostu nie przyjmują regularnie leku.

Kluczowym zadaniem staje się wobec tego miarodajna ocena regularności zażywania, zanim podejmie się dalsze decyzje terapeutyczne, polegające na zwiększeniu dawki lub zmianie leczenia na silniejsze.

Wpływ na przestrzeganie schematu zażywania mają takie czynniki jak:

- **Problemy psychologiczne, depresja**- pozostaje to najczęściej niedocenianym problemem w codziennej praktyce opieki nad pacjentami z przewlekłą białaczką szpikową. Z punktu widzenia lekarzy specjalistów, dokonujący się postęp w leczeniu tej choroby jest tak znaczny, że mogą oni niedoceniać wpływu jaki ma obecność przewlekłej choroby nowotworowej na codzienne funkcjonowanie w sferze psychologicznej. Pamiętać należy, że w wielu przypadkach depresja wynikająca z długotrwałego narażenia na stres, może objawiać się nie tylko obniżeniem nastroju i smutnymi myślami ale także zaburzeniami snu, polegającymi na bardzo wczesnym budzeniu się czy pod postacią innych dolegliwości. W niektórych przypadkach mogą pojawić się problemy z nadużywaniem alkoholu, jako sposobu na rozładowanie napięcia.
- **Brak objawów choroby**- dzięki wprowadzeniu nowych leków przewlekła

białaczka szpikowa stała się w większości przypadków chorobą, której się nie czuje, która nie daje często żadnych objawów subiektywnych a leczeni pacjenci mogą się czuć i funkcjonować jak osoby w pełni zdrowe. Niektóre osoby mogą w tej sytuacji poddać w wątpliwość celowość regularnego, codziennego przyjmowania leków.

- **Działania uboczne**- dolegliwości związane ze stosowaniem leków z grupy inhibitorów kinaz, w tym głównie obrzęki, bóle brzucha czy bóle mięśniowe, mogą być przyczyną okresowego niezażywania leków lub pomijania niektórych dawek.
- **Brak wiedzy o chorobie**- to w prawdopodobnie główna przyczyna nieprzestrzegania zaleceń codziennego przyjmowania leku. Znajomość mechanizmu powstawania choroby, mechanizmu działania stosowanych leków oraz zagrożeń wynikających z przerw w oddziaływaniu leku na komórki nowotworowe, wydaje się być kluczowa dla podjęcia decyzji o regularnym zażywaniu leku.
- **Relacja lekarz-pacjent**- rodzaj kontaktu jaki wytwarza się pomiędzy pacjentem a lekarzem prowadzącym, wpływa w zasadniczy sposób na postrzeganie przez osobę chorującą powyżej omówionych aspektów.

Działania niepożądane

Najczęściej występującym działaniem niepożądanym zarówno imatynibu jak i pozostałych leków z tej grupy- dazatynibu i nilotynibu, jest spadek wartości morfologii krwi obwodowej czyli cytopenia. O ile niedokrwistość nie jest zwykle bardzo nasiloną, o tyle małopłytkowość i leukopenię (obniżenie liczby białych krwinek) a wraz z nią neutropenię (obniżenie liczby podgrupy białych krwinek- neutrocytów zwanych też granulocytami), obserwować można dość często i dość często są to zjawiska tak nasilone, że należy podjąć działania lecznicze.

W przypadku małopłytkowości jedynym działaniem jakie możemy podjąć jest czasowe odstawienie leku. Liczba płytek krwi, poniżej której należy odstawić stosowany inhibitor kinaz to 50 tys/mm^3 . Nie mamy do dyspozycji żadnego leku który mógłby przyspieszyć odbudowę układu płytkotwórczego. W sytuacjach zagrażającego krwawienia posiłkujemy się przetoczeniem koncentratu krwinek płytkowych.

W przypadku leukopenii, która zawsze jest wynikiem zmniejszenia liczby granulocytów czyli neutropenii, mamy do dyspozycji leki zwane granulocytarnymi czynnikami wzrostu. Stymulują one wzrost i dojrzewanie granulocytów, pozwalając często na nieprzerwane stosowanie inhibitora kinaz. Są to leki podawane w zastrzykach podskórnych, o nazwach handlowych Granocyte[®] i Neupogen[®]. Ze względu na dawkę i sposób przechowywania odpowiedniejszy wydaje się Granocyte[®] (nie ma konieczności przechowywania go w lodówce a zatem jest mniejsze ryzyko, że na skutek nieodpowiedniego przechowywania leku w domu lub w drodze z apteki, ulegnie on degradacji i straci swoje lecznicze działanie).

W informacji dołączonej do obu leków znaleźć można przeciwwskazanie do stosowania w chorobach rozrostowych szpiku (mieloproliferacyjnych), do których należy również PBSz. Prowadzone obserwacje w ramach badań klinicznych dowodzą jednak, że brak jest jakichkolwiek danych świadczących o szkodliwym wpływie granulocytarnych czynników wzrostu na przebieg przewlekłej białaczki szpikowej⁶. Przeciwnie- zastosowanie czynników wzrostu umożliwia nieprzerwane stosowanie inhibitorów kinaz co z kolei jest najważniejszym czynnikiem decydującym o powodzeniu leczenia. Udowodniono, że pacjenci, u których doszło do neutropenii, wykazują większą tendencję do progresji choroby, co z kolei wiąże się przede wszystkim z przerwami w przyjmowaniu inhibitorów kinaz^{7,8}.

Jak wspomniano, obniżona liczba krwinek czerwonych (niedokrwistość) występuje rzadziej niż powyżej omówione, jest też zwykle mniej nasilona i rzadziej bywa powodem odstawienia lub zmniejszenia dawki inhibitora. Wydaje się jednak, że zagadnienie to pozostaje niedocenione w opiece nad pacjentami chorymi na przewlekłą białaczkę szpikową. W sytuacji kiedy nastąpi obniżenie liczby krwinek czerwonych, należy rozważyć możliwość wystąpienia również innych, poza działaniem ubocznym inhibitora kinaz, przyczyn niedokrwistości i przeprowadzić standardową diagnostykę w tym kierunku, mając na uwadze między innymi najczęstszą przyczynę niedokrwistości w populacji jaką jest niedobór żelaza a także niedokrwistość chorób przewlekłych występującą wśród osób chorych na różne schorzenia o długotrwałym przebiegu. Jeśli jednak w toku przeprowadzonych badań okaże się, że niedokrwistość wystąpiła na skutek zahamowania rozwoju i dojrzewania krwinek czerwonych w szpiku kostnym w

trakcie leczenia inhibitorem kinaz, istnieje możliwość zastosowania czerwonekrwinkowych czynników wzrostu (erytropoetyna i inne). Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania tych substancji w przewlekłej białaczce szpikowej są dość ubogie. Nie ma jednak dotąd doniesień sugerujących szkodliwy wpływ czerwonekrwinkowych czynników wzrostu na przebieg leczenia PBSz⁹. Erytropoetyna i inne leki z tej grupy są jednak trudno dostępne ze względu na wysoką cenę i nie są rutynowo stosowane ani w Polsce ani w innych krajach.

Nowe? Późne? Działania niepożądane imatynibu

W ostatnim czasie coraz częściej zwracana jest uwaga na skutki uboczne leczenia imatynibem, które albo pojawiają się w późniejszym okresie leczenia albo nie podlegały dotąd regularnemu monitorowaniu.

Hipofosfatemia

Według obserwacji prowadzonej w Klinice Hematologii w Krakowie, obniżenie poziomu fosforu w surowicy krwi jest często obserwowanym zjawiskiem, występującym u ponad połowy pacjentów leczonych imatynibem. Zjawisku temu towarzyszy obniżenie poziomu wapnia zjonizowanego w surowicy, niemal zawsze przy prawidłowym poziomie wapnia całkowitego.

Zjawisko to opisywane jest w literaturze¹⁰ i wiązane z prawdopodobnym wpływem imatynibu na funkcjonowanie nerek, co doprowadza do nadmiernego wydalania fosforu i wapnia a w efekcie może doprowadzać do przebudowy struktury kostnej. Faktyczne skutki odległe tego zjawiska nie są znane. Nie ma też obecnie doniesień o jakimkolwiek wzroście liczby złamań patologicznych (wynikających z osłabienia struktury kostnej) u pacjentów przyjmujących imatynib. Są natomiast duże badania pokazujące dobrą tolerancję i wysoką skuteczność imatynibu.

Być może okaże się, że to zaburzenie nie ma znaczącego wpływu na ogólny stan zdrowia pacjenta, być może jednak można wykonać dodatkowe badania aby ustrzec osobę leczoną imatynibem przed potencjalnym ryzykiem rozwoju odległych skutków tego zaburzenia. Należy również wspomnieć, że wśród opisywanych objawów obniżonego poziomu fosforu wymieniane jest przewlekłe zmęczenie- objaw dość często zgłaszany przez pacjentów

leczonych z powodu PBSz.

Inne odchylenia w badaniach biochemicznych

W obserwacjach własnych Kliniki Hematologii w Krakowie najczęściej pojawiającymi się odchyleniami w badaniach biochemicznych u pacjentów leczonych imatynibem są- oprócz zaburzeń poziomu fosforu- podwyższony poziom kinazy kreatynowej (CK), transaminaz, obniżony poziom LDH oraz obniżony poziom żelaza.

Nie jest znana przyczyna tych zaburzeń i w egdłu aktualnego stanu wiedzy stwierdzenie któregośkolwiek z tych odchyleń powinno być przeanalizowane indywidualnie.

Proponuje się zwrócić uwagę na występujący u ponad 1/3 pacjentów obniżony poziom żelaza i konieczność przeanalizowania możliwych przyczyn tego zjawiska, zwłaszcza, że obniżony poziom żelaza często współistnieje ze zmniejszoną liczbą krwinek czerwonych (niedokrwistość).

Wylew podspojówkowy

U kilku procent pacjentów leczonych imatynibem obserwuje się wynaczynienie krwi do worka spojówkowego, pojawiające się bez uchwytnej przyczyny, bez nieprawidłowości stwierdzanych w badaniu okulistycznym i samoistnie ustępujące.

Informacje o tym zjawisku pojawiają się w obserwacjach klinicznych, jednak jego znaczenie nie jest dotąd poznane.

W praktyce klinicznej nie obserwuje się niekorzystnego wpływu imatynibu na funkcjonowanie narządu wzroku a zatem ewentualne pogorszenie wzroku w trakcie leczenia imatynibem powinno być diagnozowane i leczone okulistycznie według standardowych procedur.

Oporność na imatynib 400 mg- co dalej?

W sytuacji stwierdzonej oporności na imatynib w standardowej dawce 400 mg, lub też stwierdzenia tzw odpowiedzi suboptymalnej, mając do dyspozycji inhibitory kinaz 2 gen

stajemy przed koniecznością podjęcia decyzji dotyczącej dalszego leczenia.

Bardzo ważne:

Jeśli leczenie imatynibem 400 mg nie daje najlepszych oczekiwanych efektów w ocenie cytogenetycznej i molekularnej wówczas należy:

- zastanowić się czy lek był zażywany regularnie
- zbadać poziom imatynibu w surowicy
- przeanalizować jakie inne leki były zażywane w tym samym okresie
- wykonać badanie na w kierunku obecności mutacji *BCR/ABL*

Do wyboru mamy trzy możliwości:

- zwiększenie dawki imatynibu
- dazatynib 100 mg/d
- nilotynib 2x400 mg/d.

Aktualne wyniki badań nie dają jasnej odpowiedzi, który z tych sposobów leczenia jest najlepszy, nie pozwalają również wciąż jeszcze na sformułowanie jednoznacznych schematów czy standardów postępowania kwalifikujących poszczególnych pacjentów do poszczególnych sposobów leczenia w zależności od określonych parametrów.

Wiemy już, że zwiększenie dawki imatynibu jest prawdopodobnie najmniej skutecznym spośród wymienionych- co nie wyklucza jednak możliwości osiągnięcia dobrego efektu terapeutycznego u niektórych pacjentów.

Dwa dostępne obecnie inhibitory kinaz tyrozynowych II generacji- nilotynib i dazatynib- są, zgodnie z wynikami dużych badań klinicznych, uznawane za leki o porównywalnej skuteczności i porównywalnej częstości występowania działań niepożądanych. Nie jesteśmy w stanie obecnie z całą pewnością określić u którego pacjenta w fazie przewlekłej lepszym (skuteczniejszym, lepiej tolerowanym) lekiem okaże się dazatynib a u którego nilotynib.

Obserwacje kliniczne sugerują, że lekiem o intensywniejszym działaniu jest dazatynib. Uważa się, że wywołuje on działania niepożądane, zwłaszcza w postaci spadku wartości morfologii, u większego odsetka pacjentów w porównaniu z nilotynibem, jednak brak silnych dowodów na poparcie tej tezy. Jednak pozostaje on lekiem zalecanym w

najbardziej zaawansowanej fazie choroby jaką jest kryza blastyczna ponieważ wykazuje większą skuteczność w takiej sytuacji w porównaniu z nilotynibem.

Nie jesteśmy w stanie przewidzieć który pacjent w jaki sposób zareaguje na każdy z tych dwóch leków. Wiemy, że nie wykazują one wcale albo tylko w nieznacznym stopniu tzw nietolerancję krzyżową z imatynibem. Oznacza to, że jeśli w trakcie leczenia imatynibem pojawiły się jakieś objawy niepożądane, nie oznacza to, że pojawią się one w trakcie leczenia inhibitorem II generacji.

Jedyną sytuacją kiedy można dokonać jednoznacznego wyboru jest stwierdzenie obecności mutacji wrażliwej na jeden a niewrażliwej na drugi z leków. Są to jednak wyjątkowe, rzadko występujące sytuacje.

Objawy niepożądane jakie mogą wystąpić w czasie przyjmowania inhibitorów II generacji to najczęściej spadek wartości morfologii krwi obwodowej, w przypadku obu stosowanych leków.

Mogą jednak wystąpić także takie objawy, które są specyficzne dla każdego z tych leków.

Znanym działaniem niepożądanym dazatynibu jest możliwość pojawienia się wysięków opłucnowych. Występują one u kilkunastu procent pacjentów i w większości są bezobjawowe ale w niektórych przypadkach mogą dawać takie dolegliwości jak duszność, ból w klatce piersiowej, kaszel i osłabienie. Wykonane wówczas zdjęcie radiologiczne klatki piersiowej wykazuje różnego stopnia spłyconie kątów przeponowo- żebrowych lub, jeśli płynu jest dużo- charakterystyczne przesłonięcie przez płyn rysunku płuc. Leczenie tego stanu polega na czasowym odstawieniu dazatynibu i zastosowaniu leków odwadniających (moczopędnych). W bardzo rzadkich przypadkach istnieje konieczność zastosowania leków sterydowych czy nawet nakłucia ściany klatki piersiowej i usunięcia nadmiaru płynu.

Użyteczne wydaje się wykonanie kontrolnego zdjęcia klatki piersiowej u pacjentów, którzy rozpoczynają leczenie dazatynibem celem porównania z ewentualnymi zdjęciami późniejszymi a także- co jest szczególnie ważne u osób starszych ze zmniejszoną wydolnością układu krążenia- zidentyfikowanie istniejącego wcześniej wysięku opłucnowego co może uchronić później przed niepotrzebnym odstawieniem dazatynibu.

W przypadku przyjmowania nilotynibu szczególną uwagę zwraca się na kontrolę kardiologiczną, zarówno na początku jak i w trakcie leczenia. Jest to spowodowane opisywanym niebezpieczeństwem tzw wydłużenia odcinka Q-T w zapisie EKG co jest odzwierciedleniem wydłużenia fazy „odpoczynku” mięśnia sercowego pomiędzy kolejnymi skurczami i stanowi zagrożenie wystąpieniem omdlenia a w najbardziej nasilonych przypadkach- nagłej śmierci sercowej w mechanizmie migotania komór. U osób przyjmujących nilotynib częstość samego zjawiska wydłużenia odcinka Q-T występuje w ok 1% przypadków a zatem u jednej na 100 osób przyjmujących ten lek. W większości przypadków pacjenci nie odczuwali żadnych dolegliwości. Nie opisano też żadnego przypadku zgonu z tego powodu.

Opisuje się również podwyższenie poziomu enzymu trzustkowego- lipazy- u niektórych osób leczonych nilotynibem. Nie opisano jednak przypadków, w których doszłoby z tego powodu do zapalenia trzustki.

Bardzo ważne:

Nilotynib musi być przyjmowany na pusty żołądek ponieważ pokarm może w sposób niekontrolowany zwiększać jego stężenie w surowicy krwi i nasilać działania niepożądane.

Najwięcej wątpliwości wzbudza tzw odpowieź suboptymalna. Jest to sytuacja, w której uzyskana zostaje odpowiedź na leczenie ale nie jest ona w pełni taka jakiej się oczekuje. O ile przy stwierdzeniu oporności na imatynib 400 mg jednoznacznie najlepszym rozwiązaniem wydaje się zmiana leczenia na inhibitor II generacji o tyle w przypadku odpowiedzi suboptymalnej można się wahać czy pozostanie przy imatynibie ale zwiększenie jego dawki nie będzie postępowaniem wystarczającym.

Odpowiedzi na to pytanie udziela nam wyniki toczących się obecnie badań klinicznych porównujących skuteczność imatynibu w zwiększonej dawce z nilotynibem oraz inne, porównujące skuteczność imatynibu w zwiększonej dawce z dazatynibem.

Stwierdzenie oporności na imatynib jest pierwszym sygnałem do wstępnego rozważenia możliwości przeszczepu szpiku. Ze względu na dużą skuteczność inhibitorów II generacji, uważa się, że do procedury przeszczepienia powinni być kwalifikowani pacjenci dopiero w momencie kiedy okazuje się, że pojawia się oporność również na te leki. Jednakże

oporność na imatynib jest momentem, w którym należy tą możliwość leczenia wziąć pod uwagę i sprawdzić czy pacjent posiada potencjalnych dawców rodzinnych, zwłaszcza jeśli nie było to oceniane przy rozpoznaniu, a jeśli było- upewnić się czy zgodni dawcy rodzinni są w dalszym ciągu dostępni. Decyzja o ewentualnym poszukiwaniu dawcy niespokrewnionego powinna być w takich przypadkach, na tym etapie leczenia, rozważana indywidualnie.

„Oporność rzekoma”

Brak uzyskania optymalnej odpowiedzi leczniczej obliguje do podjęcia dalszych decyzji leczniczych. W sytuacji kiedy imatynib był przyjmowany z przerwami, w mniejszej niż zalecona dawce lub pomijane były niektóre dawki, uzyskane wyniki mogą wskazywać na oporność podczas kiedy w rzeczywistości choroba nie jest oporna na leczenie a tylko leczenie choroby nie jest prawidłowe.

Ze względu na to, że decyzja o zwiększeniu dawki czy zmianie leczenia może nieść za sobą poważne skutki- każda osoba, której taka sytuacja dotyczy, powinna przedyskutować ją z lekarzem.

Bardzo ważne:

W przypadku kiedy została stwierdzona całkowita oporność na imatynib a inhibitory II generacji są z jakiegoś powodu nieosiągalne, najodpowiedniejszym postępowaniem wydaje się być odstawienie imatynibu do czasu kiedy będzie można zacząć przyjmować dazatynib bądź nilotynib. Wynika to ze znajomości biologii przewlekłej białaczki szpikowej i zjawiska noszącego nazwę tzw selekcji klonów opornych. Kontynuując leczenie imatynibem doprowadzamy do znaczniejszego przyhamowania tych grup komórek, które są na niego wrażliwe i do tym znaczniejszego rozrostu tych, które są na niego odporne. A to właśnie te odporne, które nie mają wówczas żadnego hamulca, mogą doprowadzić do zaostrzenia choroby i kryzy.

Odstawiając imatynib mamy szansę na przywrócenie pewnej równowagi pomiędzy poszczególnymi grupami komórek, z których żadna nie rozrasta się ponad miarę. Jest to, rzecz jasna, postępowanie tymczasowe, które jak najszybciej powinno być zastąpione leczeniem z pomocą inhibitora II generacji.

Najlepsze leczenie pierwszej linii

Mając do dyspozycji coraz więcej sposobów leczenia PBSz powstaje pytanie czy imatynib 400 mg dziennie jest najlepszym leczeniem dla wszystkich pacjentów, czy może część z osób, u których została rozpoznana PBSz większe korzyści odnieśliby z zastosowania innego sposobu leczenia.

Rozważyć należy następujące możliwości lecznicze:

- Imatynib 400 mg/d
- Imatynib w wyższej dawce
- Imatynib 400 mg/d w połączeniu z innymi lekami
- Inhibitor kinazy II generacji od początku leczenia
- Przeszczep szpiku

Wyższe dawki imatynibu a zatem 600 lub 800 mg/d rozważane są jako możliwość leczenia pacjentów należących do grupy tzw wysokiego ryzyka. O rokowaniu na początku leczenia decyduje faza w jakiej choroba została rozpoznana i zgodnie z tym pacjenci, u których została rozpoznana przewlekła białaczka szpikowa w fazie akceleracji- otrzymują od początku leczenia imatynib w dawce 600 mg/d.

Kryteria zakwalifikowania pacjenta do fazy akceleracji nie są jednak całkowicie jednoznaczne¹¹ a zatem zdarza się czasem, że ten sam pacjent może być zakwalifikowany zarówno do fazy przewlekłej jak i do fazy akceleracji.

W przypadkach „na pograniczu” fazy przewlekłej i akceleracji wydaje się, że słuszniejszą decyzją jest rozpoczęcie leczenia wyższą dawką imatynibu, zwłaszcza wobec ostatnich doniesień o lepszym rokowaniu wśród pacjentów, u których w krótszym czasie udało się uzyskać większą remisję molekularną.

Połączenie imatynibu z innymi lekami, zwłaszcza z interferonem alfa może nieść ze sobą nadzieję na pogłębienie i utrwalenie korzystnego działania imatynibu. Badania dotychczas przeprowadzone wskazują jednak na zbyt dużą ilość działań niepożądanych takiego połączenia, uniemożliwiająca jej zastosowanie w praktyce klinicznej. Obecnie toczy się

badanie, w którym zastosowano tzw pegylowaną formę interferonu alfa i być może takie połączenie okaże się lepiej tolerowane i skuteczne.

Zastosowanie inhibitorów kinaz II generacji jako leczenia pierwszej linii jest przedmiotem kilku toczących się obecnie badań. Na odpowiedź na pytanie czy zastosowanie silniej działających leków od początku leczenia przyniesie lepsze skutki odległe z pewnością przyjdzie nam jeszcze poczekać choć pierwszych wstępnych wyników tych badań możemy oczekiwać już po roku ich trwania.

Przeszczepienie szpiku w fazie przewlekłej PBSz nie jest obecnie zalecane jako postępowanie z wyboru ponieważ ryzyko jakie wiąże się z tą procedurą jest, pomimo ciągłego udoskonalania stosowanych technik, zbyt duże przy braku gwarancji całkowitego wyleczenia.

Należy pamiętać jednak aby u każdego pacjenta potencjalnie w przyszłości kwalifikującego się do przeszczepu, już w momencie rozpoznania zidentyfikować potencjalnego dawcę rodzinnego, co oznacza zbadanie zgodności rodzeństwa w zakresie antygenów zgodności tkankowej (HLA).

Tak zwany autoprzeszczep czyli przeszczepienie własnego szpiku pacjenta, po zastosowaniu odpowiedniego leczenia, okazało się w tej chorobie nieskuteczne i nie jest obecnie stosowane jako sposób leczenia PBSz.

Bosutynib- nowy lek w PBSz

Nowym inhibitorem kinaz tyrozynowych II generacji, który prawdopodobnie już wkrótce ma szansę znaleźć zastosowanie w leczeniu PBSz jest bosutynib. Ze względu na wysoką skuteczność przy jednoczesnej niewielkiej liczbie działań niepożądanych został odpuuszczony do badań klinicznych także jako lek pierwszego rzutu u nowo rozpoznanych pacjentów w fazie przewlekłej PBSz.

Badania kliniczne

W dobie ogromnego postępu jaki dokonuje się w leczeniu PBSz, najważniejszą rolę odgrywają badania kliniczne. W ich trakcie oceniana jest skuteczność i bezpieczeństwo nowych leków lub też znanych leków ale w nowym wskazaniu.

Aby badanie kliniczne mogło się rozpocząć niezbędna jest opinia Komisji Bioetycznej, w skład której wchodzi m.in. lekarze, etycy i filozofowie. Ich zadaniem jest ocena czy badanie jest zgodne z normami etycznymi i czy nie naraża pacjenta na szkody.

Badanie kliniczne może być zatwierdzone tylko wówczas jeśli są przekonujące dane, że zaproponowany nowy sposób leczenia ma szansę okazać się lepszy od dotychczasowego. W trakcie badania istnieje ścisły nadzór nad przebiegiem leczenia ze strony Sponsora badania (instytucja, która prowadzi badanie) a także ze strony niezależnych organizacji międzynarodowych (audyt).

Najistotniejszą rzeczą w badaniu klinicznym jest świadoma zgoda osoby, która przystępuje do badania. Osoba taka musi zostać poinformowana przez lekarza, który proponuje jej udział w badaniu, jakie korzyści zdrowotne może odnieść, na jakie ryzyko się naraża.

Należy także pamiętać, że ryzyko może okazać się większe niż zakładane na początku ponieważ pomimo oceny w badaniach klinicznych wcześniejszych faz, mogą pojawić się nowe, nieznane dotychczas powikłania. Ścisły nadzór nad przebiegiem badania służy jak najwcześniejszemu zidentyfikowaniu powstających powikłań i zapobieganiu ich skutkom. Z drugiej strony- przyjmując nowy lek stwarza się szansę na lepsze, skuteczniejsze od dotychczasowego, leczenie.

Dokumentem potwierdzającym uzyskanie zgody pacjenta jest Formularz Świadomej Zgody. Jest to kilkustronnicowa informacja, którą osoba przystępująca do badania powinna z uwagą i spokojem przeczytać i mieć odpowiednią ilość czasu aby zadać lekarzowi ewentualne pytania. Odpowiedzi na te pytania powinny być pełne i wyczerpujące. Po przeczytaniu formularza i uzyskaniu pełnych i wyczerpujących informacji na zadane pytania, osoba przystępująca do badania podpisuje dwa egzemplarze takiego formularza, z których jeden zostaje w dokumentacji badania a drugi zabiera ze sobą.

Osoby, które leczą się od jakiegoś czasu i stosunkowo dużo wiedzą o swojej chorobie, potrafią w dużej mierze ocenić jak ważne dla nich może być przystąpienie do badania klinicznego. W trudniejszej sytuacji są osoby, u których postawiono właśnie rozpoznanie

przewlekłej białaczki szpikowej i którym proponuje się niemal jednocześnie udział w badaniu klinicznym. Każdy, u którego rozpoznano chorobę, potrzebuje czasu i z pewnością wielu takim osobom trudno jest podejmować od razu decyzje o przystąpieniu do badania eksperymentalnego. Z drugiej strony- decyzja ta najczęściej nie może być odwlekana ponieważ samo leczenie choroby powinno się rozpocząć jak najszybciej.

W takich sytuacjach niezwykle pomocna jest rola Stowarzyszenia Pacjentów, które dając wsparcie nowo rozpoznany pacjentom ułatwia przejście przez ten pierwszy okres po rozpoznaniu a przez to ułatwia także podjęcie samodzielnej decyzji.

Literatura:

¹ Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet.

Baccarani et al Blood. 2006 Sep 15;108(6):1809-20

² European LeukemiaNet criteria for failure or sub-optimal response reliably identify patients with CML in early chronic phase treated with imatinib whose eventual outcome is poor, D. Marin, et al Blood, Aug 2008

³ Imatinib pharmacokinetics study in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a subanalysis of the IRIS and its correlation with response and safety

R. A. Larson, Blood, 2008 111: 4022-4028

⁴ Mechanisms of resistance to imatinib in chronic myeloid leukaemia, J. Apperley, Lancet Oncol 2007; 8: 1018–29

⁵ Adherence to Medication, L. Osterberg, NEJM 353:487-497, 2005

⁶ Granulocyte-colony-stimulating factor (filgrastim) may overcome imatinib-induced

neutropenia in patients with chronic-phase chronic myelogenous leukemia, Quintas-Cardama, Cancer, 2004, vol. 100, no12, pp. 2592-2597

⁷ Practical management of patients with chronic myeloid leukemia receiving imatinib
M. Deininger et al J ClinOncol, 2003 21(8): 1637 - 1647

⁸ G-CSF for Imatinib-induced neutropenia , Heim, Leukemia 2003, 17, 805–807

⁹ Long-Term Prognostic Impact of the Use of Erythropoiesis-Stimulating Agents (ESA) in Patients (pts) with Chronic Myeloid Leukemia (CML) Treated with Imatinib, Alvarado et al, Blood 2007;110:869a,abstract number 2959

¹⁰ Imatinib mesylate induces hypophosphatemia in patients with chronic myeloid leukemia in late chronic phase, and this effect is associated with response
S. Osorio, American Journal of Hematology
Vol. 82 Issue 5, Pages 394 – 395

¹¹ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™
Chronic Myelogenous Leukemia V.2.2009