

Lek. Joanna Niesiobędzka-Krężel

**Ocena ewolucji metod leczniczych wykorzystywanych w
przewlekłej białaczce szpikowej w ciągu ostatnich 40 lat w
praktyce klinicznej: analiza skutków wykorzystania
poszczególnych metod**

Streszczenie

Rozprawa na stopień naukowy doktora nauk medycznych

w zakresie medycyny

Promotor: prof. dr hab. med. Wiesław W. Jędrzejczak

Katedra i Klinika Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w Warszawie



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą i Wydziału Lekarskiego
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2018

Lek. Joanna Niesiobędzka-Krężel

Ocena ewolucji metod leczniczych wykorzystywanych w przewlekłej białaczce szpikowej w ciągu ostatnich 40 lat w praktyce klinicznej: analiza skutków wykorzystania poszczególnych metod

Wstęp:

Przewlekła białaczka szpikowa jest pierwszą chorobą nowotworową rozpoznaną na poziomie genetycznym i jedną z pierwszych, w której zastosowano leczenie celowane. Na przestrzeni ostatnich 40 lat doszło do ewolucji i rewolucji w zakresie terapii tej choroby. Początkowo leczenie miało charakter paliatywny - celem było łagodzenie objawów i uzyskanie normalizacji wyników morfologii, co miało minimalny lub żaden wpływ na długość życia pacjentów. Stosowanymi lekami były początkowo busulfan, a następnie hydroksymocznik. Postępem było wprowadzenie interferonu alfa, który jako pierwszy spowodował u części chorych remisję cytogenetyczną i wydłużenie życia. Zastosowanie przeszczepienia szpiku było szansą na całkowite wyleczenie dla niedużej grupy pacjentów kwalifikujących się do zabiegu i posiadających zgodnego dawcę. Przełomem było pojawienie się na początku XXI wieku inhibitorów kinaz tyrozynowych. Od tego czasu ocena leczenia opiera się na badaniach genetycznych i molekularnych stwierdzających remisję białaczki na tych poziomach. Prowadzone na szeroką skalę badania kliniczne dostarczały w kolejnych latach wiedzy na temat skuteczności leków, występującej oporności i nietolerancji. W badaniach brali udział chorzy selekcyonowani, dlatego istotne są wyniki codziennej praktyki lekarskiej. Obserwacje z różnych ośrodków klinicznych nie są liczne, a szczególnie niewiele jest prac oceniających skutki leczenia w jednej placówce obejmujące kilkadziesiąt ostatnich lat. Nowym wyzwaniem stała się zamiana leczenia oryginalnym preparatem imatynibu na lek generyczny. Niepokój budziła zarówno zmiana u chorych leczonych od dawna jak i terapia „de novo”. Nie ma takich danych z terenu Unii Europejskiej ani Stanów Zjednoczonych, dlatego polskie doświadczenia są unikatowe i pionierskie. Pomimo postępu i doskonałych efektów leczenia przewlekłej białaczki szpikowej pojawiają się pacjenci nietypowi, wymagający podejścia indywidualnego i przełamania schematów z wykorzystaniem wszystkich dostępnych w danym momencie sposobów terapii.

Celem obecnej pracy była analiza skutków dotychczasowych metod leczenia przewlekłej białaczki szpikowej na przestrzeni ostatnich 40 lat w warunkach codziennej praktyki klinicznej w jednym ośrodku, ze szczególnym uwzględnieniem inhibitorów kinaz tyrozynowych, ocena skuteczności leczenia generycznym preparatem imatynibu, oraz sposób postępowania w przypadkach o nietypowym przebiegu.

Materiał i metody:

Retrospektywnej analizie poddano dokumentację 171 kolejnych, nieselekcyonowanych chorych (90 mężczyzn i 81 kobiet) w wieku od 16 do 79 lat (średnia wieku 51 ± 15 lat, mediana 52 lata), leczonych z powodu przewlekłej białaczki szpikowej w okresie od stycznia 1975 roku do lipca 2015 roku. Rozpoznanie postawiono na podstawie dostępnych w danym okresie metod diagnostycznych. W fazie przewlekłej było 161 czyli 94% pacjentów, a w fazie wyższej niż przewlekła 6% (w akceleracji 4 osoby, a w kryzysie blastycznej 6). Leczenie busulfanem zastosowano u 19 chorych, a hydroksymocznikiem u 36 pacjentów. Obydwa leki były dostępne od początku obserwacji tj. 1975 roku. Nie analizowano terapii interferonem ponieważ jako główne leczenie został zastosowany tylko u

jednego chorego. Zabieg przeszczepienia alogenicznych komórek krwiotwórczych wykonano u 24 pacjentów, którzy w chwili przeszczepienia byli w wieku od 18 do 60 lat (średnia 39 ± 12 , mediana 41 lat) w okresie od 2000 do 2014 roku. W fazie przewlekłej było 19 (79%) chorych, w akceleracji 1 osoba, a w kryzysie blastycznej 4. U trzech pacjentów zabieg wykonano dwukrotnie. Połowę przeszczepień wykonano od dawcy spokrewnionego i połowę od niespokrewnionego (po 13 osób). W przypadku dwóch transplantacji zastosowano krew pępowinową. Kondycjonowanie mieloablacyjne zastosowano u 21, a o zredukowanej intensywności u 5 chorych. Była to jedyna grupa pacjentów selekcyjowana pod względem wieku, chorób współistniejących i dostępności dawcy. Inhibitorami kinaz tyrozynowych było leczonych 121 chorych (63 mężczyzn i 58 kobiet) w wieku od 17 do 79 lat (średnia 52 ± 15 , mediana 53 lata) w okresie od czerwca 2002 roku do lipca 2015 roku. W fazie przewlekłej było 119 osób (98%), a wyższej 2 pacjentów. Wszyscy w pierwszej linii otrzymali imatynib. W przypadku jego nieskuteczności lub nietolerancji w miarę dostępności stosowane były inhibitory drugiej generacji. Zastosowano je w drugiej linii u 35, a w trzeciej u 13 chorych. Dasatynib otrzymało 25 pacjentów (15 mężczyzn i 10 kobiet) w wieku od 18 do 76 lat (średnia 55 ± 13 , mediana 55 lat), wszyscy byli w fazie przewlekłej. Nilotynib otrzymało 24 chorych (12 mężczyzn i 14 kobiet) w wieku od 35 do 76 lat (średnia 54 ± 10 , mediana 53 lata), wszyscy byli w fazie przewlekłej.

W przypadku pacjentów poddanych zabiegowi allotransplantacji oraz leczonych inhibitorami kinaz tyrozynowych skuteczność leczenia monitorowano na podstawie wyników morfologii krwi obwodowej, badania cytologicznego i cytogenetycznego szpiku, oraz badań molekularnych krwi obwodowej zgodnie z wytycznymi aktualnymi w danym okresie. Leczenie busulfanem i hydroksymocznikiem było oceniane tylko na podstawie wyników morfologii krwi obwodowej pod kątem uzyskania remisji hematologicznej oraz czasu przeżycia.

Wyniki:

Leczenie busulfanem pozwalało osiągnąć u większości chorych remisję hematologiczną całkowitą lub częściową, ale nie wpływało na wydłużenie czasu przeżycia. Wszyscy chorzy z opisywanej grupy zmarli z powodu progresji białaczki.

Terapia hydroksymocznikiem skutkowała uzyskaniem remisji hematologicznej całkowitej. W porównaniu do leczenia busulfanem uzyskano niewielkie wydłużenie życia (zarówno średnia jak i mediana uległy poprawie), ale wszyscy pacjenci poza jednym zmarli z powodu białaczki. Chory który przeżył, leczony był następnie inhibitorami kinaz tyrozynowych i miał wykonany zabieg allotransplantacji.

Zabieg allotransplantacji doprowadził do wyleczenia połowy z poddanych mu osób i w momencie zakończenia obserwacji chorzy żyli bez nawrotu białaczki.

Leczenie inhibitorami kinaz tyrozynowych rozpoczynano od imatynibu. Na zakończenie obserwacji kontynuowało je 60 pacjentów (49,6%) będąc co najmniej w remisji cytogenetycznej całkowitej. W przypadku 61 osób (50,4%) terapię przerwano. Przyczyny inne niż niepowodzenie leczenia białaczki dotyczyły 11 chorych (9,1%), którzy w momencie rezygnacji z terapii pozostawali w remisji cytogenetycznej całkowitej. Niepowodzenia doznało 50 chorych (41,3%). Nietolerancja wystąpiła u 13 pacjentów (10,7%), a oporność u 37 osób (30,6%). W przypadku 22 chorych (18,2%) była to oporność pierwotna, a w przypadku 15 (12,4%) oporność wtórna. Transformacja do fazy bardziej zaawansowanej dotyczyła 7 chorych (5,8%), w tym do fazy akceleracji 4 (3,3%), a kryzysu blastycznego 3 osoby (2,5%). Oddzielnie analizowano efekty leczenia generycznym preparatem imatynibu. W przypadku 59 chorych doszło do zamiany preparatu oryginalnego na generyczny. Żaden pacjent nie utracił remisji hematologicznej, 3 osoby (5%) utraciły całkowitą remisję cytogenetyczną i były dalej skutecznie leczone inhibitorem drugiej generacji, a pogorszenie remisji molekularnej

(ale bez utraty remisji większej) zanotowano u 11 chorych (20%). Efekty leczenia generykiem "de novo" poddano 12 miesięcznej obserwacji u 18 chorych. Po roku lek był stosowany u 13 pacjentów. U 1 chorego doszło do transformacji w fazę akceleracji, 1 osoba miała zmienione leczenie z powodu nietolerancji, u 3 chorych wystąpiła oporność na leczenie. Skuteczność terapii dasatynibem poddano obserwacji u 23 chorych. W drugiej linii u 19, a w trzeciej u 4 osób. Powodzenie leczenia dotyczyło 4 pacjentów leczonych w drugiej linii, pozostali doznali niepowodzenia. Leczenie nilotynibem zastosowano u 23 chorych: 16 w drugiej i 8 w trzeciej linii. Powodzenie dotyczyło 13 chorych (9 leczonych w drugiej i 4 w trzeciej linii), a niepowodzenie 10 pacjentów (7 w drugiej i 3 w trzeciej linii). Leczeniem drugo liniowym objęto w sumie 35 chorych. Kontynuowano je z powodzeniem u 13 osób. Leczenie trzecio liniowe poddano obserwacji u 11 chorych. Z powodzeniem było prowadzone u 4 pacjentów. Kompleksowe leczenie sekwencyjne wszystkimi dostępnymi inhibitorami kinaz oceniono w ramach programu NFZ działającego w okresie od 2008 do 2013 roku. Włączono do terapii 104 chorych, a na koniec istnienia programu pozostawało w nim 84 osób (80,4%).

Praktyka kliniczna dostarcza sytuacji nietypowych wymagających indywidualnego podejścia. Takimi są trzy przypadki chorych leczonych niestandardowo: przeszczepienie komórek macierzystych z krwi pępowinowej, alotransplantacja u chorego z mutacją T315I i nawrotem po zabiegu skutecznie leczonym imatynibem, oraz zaprzestanie leczenia w celu bezpiecznego zajścia w ciążę u pacjentki w głębokiej remisji molekularnej.

Wnioski:

Wprowadzanie kolejnych metod do leczenia przewlekłej białaczki szpikowej wiąże się ze stałą poprawą skuteczności, ale wcześniejsze terapie mogą być nadal wykorzystywane w ściśle określonych sytuacjach.

Zabieg alotransplantacji komórek macierzystych u chorych kwalifikujących się do takiego postępowania stał się szansą na całkowite wyleczenie i w dalszym ciągu jest postępowaniem z wyboru u tych pacjentów, którzy są w fazie wyższej niż przewlekła lub nie odnoszą korzyści z leczenia inhibitorami kinaz tyrozynowych.

Inhibitory kinaz tyrozynowych dokonały przełomu w terapii przewlekłej białaczki szpikowej prowadząc do uzyskania całkowitej remisji cytogenetycznej, większej lub nawet głębokiej molekularnej i w efekcie dając szansę na całkowite wyleczenie bez ryzyka związanego z przeszczepieniem komórek macierzystych.

Zastąpienie oryginalnego preparatu imatynibu lekiem generycznym nie spowodowało zmniejszenia skuteczności ani pogorszenia tolerancji leczenia.

Praktyka kliniczna i sytuacje nietypowe wymagają indywidualnego podejścia i niestandardowych decyzji terapeutycznych przełamujących istniejące schematy w celu uzyskania optymalnej odpowiedzi.

KIEROWNIK
KATEDRY I KLINIKI HEMATOLOGII,
ONKOLOGII I CHOROBY WEWNĘTRZNYCH

Prof. dr hab. med. Wiesław W. Jędrzejczak

