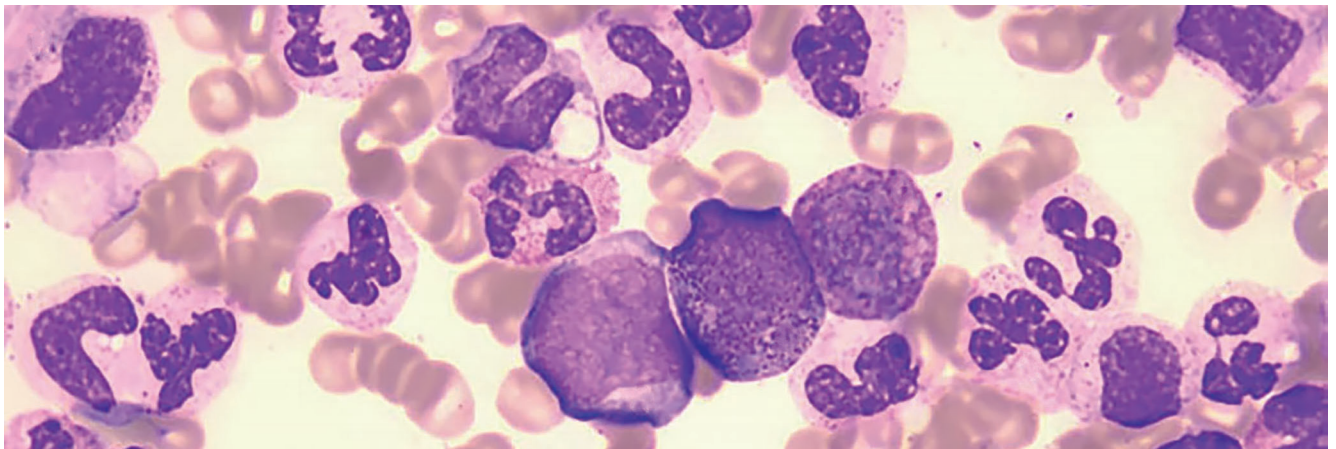




Czasopismo edukacyjne pod patronatem
Instytutu Hematologii i Transfuzjologii

Hematologia

Edukacja



Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej asciminibem w codziennej praktyce

Czasopismo pod patronatem

PL Polish Lymphoma
RG Research Group



Hematologia

Edukacja



Czasopismo edukacyjne
pod patronatem
Instytutu Hematologii i Transfuzjologii

REDAKTOR NACZELNA

Ewa Lech-Marańda, Warszawa

ZASTĘPCY REDAKTOR NACZELNEJ

Anna Czyż, Wrocław

Aleksander Salomon-Perzyński, Warszawa

REDAKTORZY DZIAŁÓW

Choroby układu krwiotwórczego

Joanna Góra-Tybor, Warszawa

Agnieszka Wierzbowska, Łódź

Choroby układu chłonnego

Krzysztof Jamrozik, Warszawa

Ewa Lech-Marańda, Warszawa

Tomasz Wróbel, Wrocław

Hematologia wieku podeszłego

Anna Czyż, Wrocław

Bożena Katarzyna Budziszewska, Warszawa

Hematopatologia

Monika Prochorec-Sobieszek, Warszawa

Anna Szumera-Ciećkiewicz, Warszawa

Hemostaza

Krzysztof Chojnowski, Łódź

Jerzy Windyga, Warszawa

Laboratoryjna hematologia medyczna

Przemysław Juszczynski, Warszawa

Krzysztof Lewandowski, Poznań

Transplantologia

Sebastian Giebel, Gliwice

Lidia Gil, Poznań

Kazimierz Hałaburda, Warszawa

Hematologiczna opieka pielęgniarska

Małgorzata Hemperek, Lublin

Barbara Włodarczyk, Warszawa

SEKRETARZ REDAKCJI

Aleksander Salomon-Perzyński, Warszawa

REDAKTOR PROWADZĄCA

Joanna Gajkowska, Gdańsk

RADA NAUKOWA

Iwona Auer-Grzesiak, Calgary

Łukasz Bołkun, Białystok

Aleksandra Butrym, Wrocław

Andrzej Deptała, Warszawa

Monika Długosz-Danecka, Kraków

Jadwiga Dwilewicz-Trojaczek, Warszawa

Dominik Dydfeld, Poznań

Randy Gascoyne, Vancouver

Krzysztof Giannopoulos, Lublin

Eliza Głodkowska-Mrówka, Warszawa

Piotr Grabarczyk, Warszawa

Aleksandro Gringeri, Milan

Sebastian Grosicki, Chorzów

Norbert Grząsko, Lublin

Andrzej Hellmann, Gdańsk

Andreas Hochhaus, Jena

Jerzy Hołowiecki, Gliwice

Marek Hus, Lublin

Wiesław Wiktor Jędrzejczak, Warszawa

Magdalena Łętowska, Warszawa

Bogusław Machaliński, Szczecin

Mauricette Michallet, Lyon

Johannes Oldenburg, Bonn

Piotr Paluszkiwicz, Warszawa

Monika Podhorecka, Lublin

Maria Podolak-Dawidziak, Wrocław

Bartosz Puła, Warszawa

Tadeusz Robak, Łódź

Jacek Roliński, Lublin

Tomasz Rozmysłowicz, Philadelphia

Joanna Rupa-Matysek, Poznań

Tomasz Sacha, Kraków

Gilles Salles, Lyon

Beata Stella-Hołowiecka, Katowice

Bożena Sokołowska, Lublin

Małgorzata Sokołowska-Wojdyło, Gdańsk

Tomasz Stokłosa, Warszawa

Tomasz Szczepański, Zabrze

Sebastian Szmit, Warszawa

Adam Torbicki, Warszawa

Jacek Treliński, Łódź

Marinus van Oers, Amsterdam

Marzena Wątek, Warszawa

Dariusz Wołowicz, Wrocław

Jan Maciej Zaucha, Gdańsk

Hematologia — Edukacja (ISSN 2720-2240)

jest czasopismem wydawanym 4 razy w roku

przez VM Media Group sp. z o.o.

ul. Świętokrzyska 73, 80-180 Gdańsk

tel.: 58 320 94 94, faks: 58 320 94 60

e-mail: redakcja@viamedica.pl, dsk@viamedica.pl



<http://www.viamedica.pl>

Adres Redakcji:

Instytut Hematologii i Transfuzjologii

Dział Nauki

ul. Indry Gandhi 14, 02-776 Warszawa

tel.: 22 34 96 233, tel./faks 22 34 96 237

e-mail: emaranda@ihit.waw.pl

Prenumerata: Cena rocznej prenumeraty elektronicznej na 2024 rok dla odbiorców indywidualnych wynosi 306 zł, a dla instytucji 612 zł.

Tel. 58 320 94 53, e-mail: prenumerata@viamedica.pl

VM Media Group sp. z o.o.

BNP Paribas Bank Polska SA

24 1600 1303 0004 1007 1035 9150

Zamówienia drogą elektroniczną: www.journals.viamedica.pl/hematologia_edukacja

Reklamy: należy się kontaktować z wydawnictwem Via Medica, tel. 58 326 94 94

dsk@viamedica.pl

Redakcja nie ponosi odpowiedzialności za treść reklam.

Wszelkie prawa zastrzeżone, włącznie z tłumaczeniem na języki obce. Żaden fragment tego czasopisma zarówno tekstu, jak i grafiki nie może być wykorzystywany w jakiegokolwiek formie. W szczególności zabronione jest dokonywanie reprodukcji oraz przekładanie na język mechaniczny lub elektroniczny, a także utrwalanie w jakiegokolwiek postaci, przechowywanie w jakimkolwiek układzie pamięci oraz transmitowanie, czy to w formie elektronicznej, mechanicznej czy za pomocą fotokopii, mikrofilmu, nagrań, skanów bądź w jakiegokolwiek inny sposób, bez wcześniejszej pisemnej zgody wydawcy. Prawa wydawcy podlegają ochronie przez krajowe prawo autorskie oraz konwencje międzynarodowe, a ich naruszenie jest ścigane pod sankcją karną.

Nota prawna: https://journals.viamedica.pl/hematologia_edukacja/about/legalNote



22-6121.022.001

Spis treści

■	OD REDAKTORA <i>Tomasz Sacha</i>	DIII
■	OPISY PRZYPADKÓW	
	Skuteczne leczenie asciminibem chorego na przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej w szóstej linii leczenia Effective treatment of a patient with chronic myeloid leukemia in the chronic phase with asciminib in the 6 th -line of treatment <i>Elżbieta Patkowska, Sebastian Szmít</i>	D1
	Asciminib w terapii chorej na przewlekłą białaczkę szpikową po wcześniejszych niepowodzeniach leczenia TKI z powodu braku optymalnej odpowiedzi oraz hepatotoksyczności Asciminib in the treatment of chronic myeloid leukemia after the failure of multiple TKI therapies due to a lack of optimal response and hepatotoxicity <i>Weronika Lebowa, Tomasz Sacha</i>	D7
	Zastosowanie asciminibu w szóstej linii leczenia przewlekłej białaczki szpikowej Use of asciminib in the 6 th -line of treatment for chronic myeloid leukemia <i>Michał Taszner</i>	D12
	Między skutecznością a toksycznością — wieloletnie leczenie przewlekłej białaczki szpikowej Between effectiveness and toxicity: long-term treatment of chronic myeloid leukemia <i>Magdalena Koziół</i>	D15
	Asciminib — ostatnia szansa na uzyskanie długotrwałej odpowiedzi molekularnej u młodej pacjentki z przewlekłą białaczką szpikową Asciminib: the last chance for a long-term molecular response in a young patient with chronic myeloid leukemia <i>Adrianna Spalek, Grażyna Bober, Grzegorz Helbig</i>	D19

SZANOWNI PAŃSTWO,

przekazany w Państwa ręce suplement do edukacyjnego czasopisma „Hematologia — Edukacja” zawiera pięć opisów przypadków chorych na przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej (CML-CP, *chronic myeloid leukemia in the chronic phase*) nietolerujących leczenia dostępnymi „konwencjonalnymi” inhibitorami kinaz tyrozynowych lub opornych na to leczenie. U pacjentów tych zastosowano nowy inhibitor kinazy tyrozynowej — Scemblix® (preparat asciminibu) o odmiennym mechanizmie działania na zmutowaną domenę kinazy abl1 polegającym na interakcji z kieszonką myristoilową tej domeny (STAMPi, *specifically targeting the ABL myristoyl pocket inhibitor*), co uniemożliwia przyjęcie przez kinazę bcr/abl1 aktywnej konformacji. Asciminib został zarejestrowany przez Europejską Agencję Leków (EMA, *European Medicines Agency*) 29 sierpnia 2022 roku w leczeniu dorosłych chorych na CML-CP z obecnością chromosomu *Philadelphia* (Ph+ CML-CP), leczonych wcześniej co najmniej dwoma inhibitorami kinaz tyrozynowych.

U wszystkich opisanych pacjentów uzyskano znaczną poprawę kliniczną i istotne odpowiedzi terapeutyczne nawet w przypadku stosowania asciminibu w szóstej linii leczenia przy niewielkiej toksyczności terapii, co odzwierciedla potencjał tego leku, którego finansowanie jest możliwe od 1 listopada 2023 roku w ramach programu lekowego. Wszystkim Autorom gratuluję znakomitych opisów przypadków. W dyskusji pierwszego z nich odnajdziecie Państwo obszerny opis wyników badań klinicznych asciminibu oraz dane dotyczące toksyczności konwencjonalnych inhibitorów kinaz tyrozynowych w układzie sercowo-naczyniowym. Z powodów edytorskich odpowiadające treści fragmenty pozostałych opisów przypadków zostały usunięte. Trwają intensywne badania nad skutecznością asciminibu stosowanego w połączeniu z innymi inhibitorami kinaz tyrozynowych: z imatynibem (ASC4MORE), z imatynibem lub inhibitorami drugiej generacji (badanie I fazy), nad efektywnością zwiększenia dawki tego leku (ASCEND, ASC2ESCALATE), możliwością stosowania dawkowania raz na dobę (AIM4CML), a także nad skutecznością leczenia asciminibem w pierwszej linii CML. Mimo że na ostateczne wyniki tych badań przyjdzie nam jeszcze poczekać, to już teraz można zaobserwować dużą aktywność tego leku w sytuacji nietolerancji lub oporności na konwencjonalne inhibitory kinaz tyrozynowych nawet u bardzo przeleczonych chorych, możliwość poprawy wyników leczenia za pomocą połączeń asciminibu z pozostałymi inhibitorami kinaz tyrozynowych, znaczną dynamikę odpowiedzi wyrażającą się bardzo wysokim odsetkiem chorych uzyskujących wczesną odpowiedź molekularną (ok. 93%) oraz znakomite wyniki leczenia asciminibem w pierwszej linii ze znikomym odsetkiem chorych, u których dochodzi do oporności związanej z pojawianiem się mutacji kieszonki myristoilowej.

Mam nadzieję, że przedstawione opisy przypadków z codziennej praktyki klinicznej wzbogacą Państwa wiedzę i ułatwią zaplanowanie optymalnej ścieżki terapeutycznej dla chorych pozostających pod Państwa opieką.

Tomasz Sacha

Skuteczne leczenie asciminibem chorego na przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej w szóstej linii leczenia

Effective treatment of a patient with chronic myeloid leukemia in the chronic phase with asciminib in the 6th-line of treatment

Elżbieta Patkowska¹, Sebastian Szmit²

¹Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

²Zakład Kardiologii, Katedra Hematologii i Transfuzjologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

Adres do korespondencji:

Elżbieta Patkowska
Klinika Hematologii
Instytut Hematologii
i Transfuzjologii
ul. Indyry Gandhi 14
02-776 Warszawa
tel. 22 34 96 322
faks 22 34 96 213
e-mail: epatkowska@ihit.waw.pl

Hematologia — Edukacja
2023, tom 3, supl. D, D1–D6
Copyright © 2023 Via Medica
ISSN 2720–2240
e-ISSN 2720–4944

STRESZCZENIE

Rozwój terapii celowanych w przewlekłej białaczce szpikowej (CML), w tym inhibitorów kinaz tyrozynowych (TKI) BCR/ABL1 trzech generacji oraz inhibitora STAMP, stanowił przełom w leczeniu chorych, umożliwiając poprawę wyników leczenia i wydłużenie czasu przeżycia chorych. Pozostał jednak problem leczenia chorych z niepowodzeniem lub nietolerancją leczenia TKI, szczególnie w trzeciej, czwartej i kolejnych liniach leczenia CML.

W pracy przedstawiono przypadek 61-letniego chorego na CML w fazie przewlekłej leczonego asciminibem w szóstej linii leczenia. Po niepowodzeniu/nietolerancji leczenia imatynibem, dasatynibem, bosutynibem, nilotynibem i ponatynibem chory w trakcie leczenia asciminibem osiągnął odpowiedź na leczenie — całkowitą remisję cytogenetyczną oraz większą odpowiedź molekularną.

Słowa kluczowe: przewlekła białaczka szpikowa, asciminib, nietolerancja inhibitorów kinaz tyrozynowych, niepowodzenie leczenia inhibitorem kinaz tyrozynowych, kardiotoksyczność

ABSTRACT

The targeted therapies development in chronic myeloid leukemia (CML), including three generations of BCR/ABL1 tyrosine kinase inhibitors (TKIs) and the STAMP inhibitor, was a breakthrough in the patient's treatment, enabling the improvement of treatment outcomes and survival prolongation. However, the problem of treating patients with failure and/or intolerance of TKI treatment remains, especially in the 3rd, 4th, and subsequent CML treatment lines.

This report presents the case of a 61-year-old patient with CML in the chronic phase treated with asciminib in the 6th treatment line, after a failure and/or intolerance of treatment with imatinib, dasatinib, bosutinib, nilotinib, ponatinib. The patient achieved a response to treatment with asciminib: complete cytogenetic remission and major molecular response.

Keywords: chronic myeloid leukemia, asciminib, tyrosine kinase inhibitor intolerance, tyrosine kinase failure, cardiotoxicity

WPROWADZENIE

Asciminib jest pierwszym w swojej klasie allosterycznym inhibitorem STAMP (STAMPi, *specifically targeting the ABL myristoyl pocket inhibitor*) ukierunkowanym na kieszeń mirystoilową ABL1, a nie miejsce wiążące ATP kinazy tyrozynowej, tak jak w przypadku inhibitorów kinaz tyrozynowych (TKI, *tyrosine kinase inhibitors*). W 2021 roku został

zarejestrowany do leczenia chorych na CML z opornością lub nietolerancją na dwie linie TKI. Asciminib stanowi bardzo ważną i potrzebną opcję terapeutyczną dla chorych na przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej (CML-CP, *chronic myeloid leukemia in the chronic phase*) otrzymujących trzecią i kolejne linie leczenia, biorąc pod uwagę wyższe wskaźniki progresji CML i zgonów w tej populacji chorych.

OPIS PRZYPADKU

U 61-letniego chorego rozpoznano CML-CP w lipcu 2016 roku. W wywiadzie pacjent nie zgłaszał istotnych dolegliwości. Obecne były choroby współistniejące, w tym: astma oskrzelowa, nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca, stan po pomostowaniu aortalno-wieńcowym (CABG, *coronary artery bypass grafting*) z wszczepieniem lewej tętnicy piersiowej wewnętrznej do gałęzi przedniej zstępującej w 2012 roku. W morfologii krwi obwodowej stwierdzono: leukocytozę (WBC, *white blood cells*) wynoszącą 498 G/l, ciężką niedokrwistość mikrocytową (stężenie hemoglobiny [Hb] 5,5 g/dl, liczba krwinek czerwonych [RBC, *red blood cells*] 1,91 T/l, średnia objętość krwinek [MCV, *mean corpuscular volume*] 80 fl) oraz prawidłową liczbę płytek krwi ([PLT, *platelets*] 158 G/l). W rozmazie krwi obwodowej wykazano przesunięcie w lewo z obecnością: blastów (1%), promielocytów (7%), mielocytów (19%), metamielocytów (12%), pałek (26%), segmentów (26%), eozynofiliów (4%) i bazofiliów (4%). W badaniu przedmiotowym stwierdzono splenomegalię (dolny brzeg śledziony wyczuwalny 10 cm poniżej łuku żebrowego w linii środkowo-obojęzycznej lewej). W badaniu ultrasonograficznym (USG) jamy brzusznej opisano splenomegalię (wymiar podłużny 22 cm) oraz hepatomegalię (wymiar podłużny prawego płata ok. 180 mm). W badaniu cytogenetycznym szpiku kostnego metodą prążkową przeanalizowano 24 metafazy, w których stwierdzono obecność translokacji t(9;22) (q34;q11.2). Nie wykazano zmian współwystępujących w klonie *Philadelphia*-dodatnim (Ph+). W badaniu metodą reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkryptazą (RT-PCR, *reverse transcriptase polymerase chain reaction*) stwierdzono transkrypt BCR::ABL1 p210 t(9;22)(q34;q11). Na podstawie wykonanych badań rozpoznano CML-CP. Oszacowano ryzyko względne progresji choroby; według skal prognostycznych Sokala i EURO pacjenta należało zakwalifikować do grupy pośredniego ryzyka, natomiast zgodnie ze wskaźnikami EUTOS (*European Treatment and Outcome Study*) i ELTS (*EUTOS long-term survival score*) — do grupy wysokiego ryzyka.

W ramach wstępnego leczenia wykonano trzy zabiegi leukaferozy leczniczej. Przetaczano koncentrat krwinek czerwonych (KKCz). Początkowo w celu cytoredukcji stosowano hydroksykarbamid, a następnie imatynib w dawce 400 mg/dobę. W trakcie leczenia imatynibem nie obserwowano działań niepożądanych. Po 3 miesiącach stwierdzono całkowitą odpowiedź hematologiczną (CHR, *complete hematologic response*) z brakiem wczesnej odpowiedzi molekularnej (EMR, *early molecular response*), liczba transkryptu BCR::ABL1 przekraczała 10% w skali międzynarodowej (IS, *International Scale*), w badaniu PCR metodą ilościową (RQ-PCR, *real-time quantitative polymerase chain reaction*) krwi obwodowej. Z tego względu w grudniu 2016 roku pacjenta zakwalifikowano do leczenia dazatynibem w dawkach modyfikowanych 100–140 mg/dobę w ramach badania klinicznego. Po 2 latach leczenia

utrzymywała się CHR, brakowało natomiast całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej (CCyR, *complete cytogenetic response*); wykryto mutacje domeny kinazy bcr/abl1, w tym C249S oraz A365V. Zważywszy na nieliczne dane literaturowe dotyczące znaczenia klinicznego wariantów G249S oraz A365V, nie określono ich wrażliwości/oporności na obecnie stosowane inhibitory kinazy bcr/abl1. Poza niepowodzeniem leczenia dazatynibem obserwowano nawracający płyn w jamie opłucnej w 2. stopniu nasilenia. Pacjenta wyłączono z badania klinicznego i w grudniu 2018 roku rozpoczęto leczenie bosutynibem w dawce 500 mg/dobę.

Po 6 miesiącach leczenia bosutynibem obecna była CHR; stwierdzono brak CCyR oraz brak większej odpowiedzi molekularnej (MMR, *major molecular response*) z liczbą transkryptu genu BCR::ABL1 [IS] 23,8%. Dodatkowo obserwowano hematologiczne działania niepożądane, tj. nawracającą małopłytkowość 3. stopnia oraz niedokrwistość 2. stopnia. Ze względu na niepowodzenie i nietolerancję leczenia bosutynibem odstawiono. Pacjent nie wyrażał zgody na wykonanie wstępnych badań układu ludzkich antygenów leukocytarnych (HLA, *human leukocyte antigen*) oraz ewentualną kwalifikację do przeszczepienia allogenicznego krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*). W październiku 2019 roku rozpoczęto leczenie nilotynibem w dawce 2 × 400 mg/dobę. Po 12 miesiącach leczenia nilotynibem stwierdzono niepowodzenie leczenia: obecna CHR, brak CCyR oraz brak MMR z liczbą 2,45% transkryptu genu BCR::ABL1 [IS] 2,45%. Nilotynib odstawiono i w styczniu 2021 roku rozpoczęto leczenie ponatynibem w dawce modyfikowanej 45–30–15 mg/dobę w trakcie leczenia, przy ścisłym monitorowaniu czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego i stałej opiece kardiologa. Dawka ponatynibu była modyfikowana ze względów bezpieczeństwa, zważywszy na współistniejącą chorobę niedokrwienną serca. Po 12 miesiącach leczenia ponatynibem stwierdzono niepowodzenie i nietolerancję leczenia: obecna CHR, brak CCyR, brak MMR z liczbą transkryptu genu BCR::ABL1 [IS] 2%. W trakcie leczenia ponatynibem obserwowano działania niepożądane pod postacią zmian skórnych (zaczerwienienie, suchość, łuszczenie skóry) 2.–3. stopnia oraz bólów brzucha z zaparciami 2. stopnia. Najgroźniejszym powikłaniem był epizod ostrego zespołu wieńcowego pod postacią niestabilnej dławicy piersiowej wymagający przeprowadzenia przezskórnej angioplastyki wieńcowej (PCI, *percutaneous coronary intervention*) pnia lewej tętnicy wieńcowej i gałęzi okalającej z wszczepieniem stentów uwalniających lek (DES, *drug-eluting stents*) we wrześniu 2021 roku, a następnie konieczne było wykonanie angioplastyki balonowej gałęzi tylnobocznej od gałęzi okalającej oraz ograniczonej restenozy w stencie DES w gałęzi okalającej w styczniu 2022 roku. Ze względu na niepowodzenie (brak CCyR, brak MMR) i nietolerancję leczenia (niestabilna choroba niedokrwienna serca) ponatynib odstawiono. Pacjent podtrzymywał brak zgody na wykonanie wstępnych badań układu HLA i kwalifikację

do allo-HSCT. Dlatego też wystąpiono o zgodę na leczenie asciminibem w dawce 2×40 mg/dobę w ramach programu wczesnego dostępu (MAP, *managed access program*) firmy Novartis, którą uzyskano. Leczenie asciminibem rozpoczęto w lutym 2022 roku. Po 6 miesiącach leczenia asciminibem utrzymywała się CHR i osiągnięto CCyR, natomiast po 18 miesiącach leczenia osiągnięto MMR. Leczenie asciminibem było dobrze tolerowane, nie obserwowano żadnych działań niepożądanych, a w szczególności nie obserwowano powikłań kardiologicznych.

DYSKUSJA

Niepowodzenie lub nietolerancja leczenia za pomocą dwóch lub większej liczby TKI pozostaje wyzwaniem w leczeniu chorych na CML-CP, będąc jednocześnie niezaspokojoną potrzebą w zakresie terapii. Skuteczność TKI drugiej generacji w 3. i kolejnych liniach leczenia jest ograniczona, CCyR osiąga 20–30% chorych, a trwałość odpowiedzi genetycznych/ molekularnych pozostaje niezadowolająca. Skutkuje to niekorzystnym rokowaniem chorych z medianą czasu wolnego od niepowodzenia leczenia wynoszącą 20 miesięcy w fazie przewlekłej CML, natomiast u chorych w zaawansowanych fazach choroby — 3–5 miesięcy [1]. Korzystniejsze rokowanie dotyczy chorych, u których w 3. i kolejnych liniach leczenia stosuje się nowe leki, w tym TKI trzeciej generacji — ponatynib oraz inhibitor STAMP (*specifically targeting the ABL myristoyl pocket*) — asciminib [2, 3]. W prezentowanym przypadku chorego w szóstej linii leczenia zastosowano asciminib, uzyskując optymalną odpowiedź na leczenie.

W otwartym, nierandomizowanym, badaniu I fazy (NCT02081378) przeanalizowano dane 141 chorych na CML-CP i 9 chorych na CML w fazie akceleracji (CML-AP, *CML in the acceleration phase*) opornych na leczenie lub nietolerujących co najmniej dwóch linii TKI, leczonych asciminibem w monoterapii w dawce 10–200 mg/dobę. Populacja chorych była wcześniej silnie przeleczona — około 70% chorych otrzymywało co najmniej trzy TKI. Wśród chorych na CML-CP wyjściowo bez CHR u 92% osiągnięto CHR. Wśród chorych wyjściowo bez CCyR u 54% osiągnięto CCyR. Większą odpowiedź molekularną osiągnięto lub utrzymano przez 12 miesięcy u 48% chorych, u których możliwa była ocena, w tym u 8 spośród 14 (57%) chorych opornych na leczenie lub nietolerujących ponatynibu. Dodatkowo MMR została osiągnięta lub utrzymana przez 12 miesięcy u 5 chorych (28%) z mutacją *T315I* wyjściowo [4]. W kolejnym raporcie z badania 69,6% chorych na CML bez mutacji *T315I* wciąż pozostawało w trakcie leczenia asciminibem, mediana obserwacji wynosiła około 4 lat. Najczęściej raportowano działania niepożądane pod postacią bólów mięśniowo-kośnych (59,1%), infekcji górnych dróg oddechowych (41,7%) i zmęczenia (40,9%). Działania niepożądane w 3. i wyższym stopniu nasilenia obejmowały: wzrost wartości enzymów trzustkowych (22,6%), małopłytkowość (13,9%), nadciśnienie tętnicze (13%) i neutropenię (12,2%) [5].

W wieloośrodkowym, otwartym, randomizowanym badaniu klinicznym III fazy ASCEMBL (NCT03106779) porównano wyniki leczenia chorych na CML-CP leczonych w przeszłości dwoma lub większą liczbą TKI, z randomizacją (2:1) do grupy otrzymującej asciminib w dawce 2×40 mg/dobę w porównaniu z otrzymującymi bosutynib w dawce 500 mg/dobę. Przy randomizacji uwzględniano status większej odpowiedzi cytogenetycznej (MCyR, *major cytogenetic response*) w momencie włączania do badania. Randomizacji poddano 233 chorych: 157 do grupy leczonej asciminibem oraz 76 chorych do grupy leczonej bosutynibem. Przy medianie czasu obserwacji wynoszącej 14,9 miesiąca odsetek MMR wyniósł 25,5% w grupie leczonej asciminibem oraz 13,2% w grupie leczonej bosutynibem po 24 tygodniach leczenia [6]. W kolejnym raporcie, przy medianie czasu obserwacji równej 96 tygodniom, odsetek MMR wyniósł 37,6% w grupie leczonej asciminibem oraz 15,8% w grupie leczonej bosutynibem po 96 tygodniach leczenia. Różnica w odsetkach MMR między grupami, przy uwzględnieniu wyjściowej MCyR, wyniosła 21,7% (95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*]: 10,53–32,95; dwustronna wartość $p = 0,001$). Ponadto odnotowano mniejszy odsetek ciężkich działań niepożądanych o 3. lub większym stopniu nasilenia między grupami (56,4% vs. 68,4%). Działania niepożądane powodujące odstawienie leczenia występowały rzadziej u chorych leczonych asciminibem niż u leczonych bosutynibem (7,7% vs. 26,3%) [7]. Podsumowując dane przedstawionych badań i analiz, a także doświadczenia z codziennej praktyki klinicznej, wykazano dużą skuteczność leczenia asciminibem oraz korzystny profil bezpieczeństwa [6–9]. Potwierdza to prezentowany opis przypadku chorego, u którego w szóstej linii leczenia asciminibem uzyskano optymalną odpowiedź na leczenie, CCyR i MMR i nie obserwowano istotnych działań niepożądanych.

Brakuje zdefiniowanych czynników prognostycznych uzyskania odpowiedzi na leczenie TKI, możliwych do precyzyjnego oznaczenia w momencie rozpoznania CML. Dlatego istotna jest wczesna ocena dynamiki odpowiedzi, w tym hematologicznej, cytogenetycznej i molekularnej, w określonych punktach czasowych, by rozważyć potrzebę zmiany leczenia TKI, w tym z imatynibu na TKI drugiej generacji [10, 11]. W prezentowanym przypadku chorego na CML po 3 miesiącach leczenia imatynibem nie osiągnięto EMR, liczba transkryptu genu *BCR::ABL1* przekraczała 10% [15]. W literaturze raportowano krótsze przeżycia zarówno wolne od progresji, jak i przeżycia całkowite u chorych nieosiągających EMR po 3 miesiącach leczenia oraz mniejszą szansę na uzyskanie optymalnych odpowiedzi w kolejnych punktach czasowych [12–14]. Ze względu na możliwość zmiany leczenia z imatynibu na TKI drugiej generacji — dazatynib w ramach badania klinicznego odstawiono imatynib i włączono dazatynib.

U około 50% chorych leczonych TKI drugiej generacji (dazatynibem lub nilotynibem), po niepowodzeniu lub nietolerancji imatynibu, dochodzi do rozwoju oporności

lub nietolerancji TKI drugiej generacji [15–18]. Leczenie dazatynibem zakończyło się niepowodzeniem u opisywanego chorego. Podobnie w przypadku bosutynibu zastosowanego w drugiej linii leczenia niepowodzenie lub nietolerancję obserwuje się u około 40% chorych. W prezentowanym przypadku bosutynib zastosowano w trzeciej linii leczenia i stwierdzono zarówno nietolerancję, jak i niepowodzenie leczenia.

W przeszłości opcje leczenia dla chorych z opornością lub nietolerancją na TKI drugiej generacji w drugiej linii były ograniczone do sekwencyjnego zastosowania innych TKI drugiej generacji, allo-HSCT czy też leczenia w ramach badań klinicznych. Sekwencyjne stosowanie TKI wiąże się z ryzykiem rozwoju oporności mutacyjnej, w tym mutacji domeny *ABL1*, a wśród nich mutacji złożonych [19, 20]. Obecność mutacji złożonych zmniejsza szanse na zachowanie wrażliwości na TKI trzeciej generacji, niesie ryzyko powstawania nowych klonów o zwiększonym potencjale onkogennym i progresji CML. W prezentowanym przypadku nie wykonano badań w kierunku mutacji złożonych, a decyzje terapeutyczne podejmowano na podstawie analizy mutacji, wykorzystując sekwencjonowanie metodą Sangera oraz na podstawie oceny dynamiki odpowiedzi, w tym molekularnej.

U 10–15% chorych na CML-CP po niepowodzeniu z powodu nietolerancji leczenia wieloma TKI alternatywną opcją jest zastosowanie allo-HSCT jako metody umożliwiającej wyleczenie chorego. W prezentowanym przypadku pacjent nie wyraził zgody na kwalifikację do allo-HSCT. Stosowano możliwe dostępne wówczas opcje, czyli sekwencyjnie TKI drugiej generacji, po dazatynibie — bosutynib oraz nilotynib i stwierdzano niepowodzenie/nietolerancję TKI.

Kardiologiczne działania niepożądane mogą wystąpić w trakcie stosowania TKI [21, 22]. Możliwym działaniem niepożądanym po stosowaniu imatynibu jest zastoinowa niewydolność serca wynikająca z zaburzeń kurczliwości miocytów, prowadząca do powstania obrzęków obwodowych, uczucia zmęczenia czy duszności [21, 23]. Bosutynib cechuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa pod względem kardiologicznych i pulmonologicznych działań niepożądanych. Leczenie nilotynibem sprzyja wystąpieniu zdarzeń związanych ze skurczem i okluzją naczyń tętniczych, w tym wystąpieniu lub nasileniu objawów choroby niedokrwiennej serca, udaru niedokrwinnego mózgu czy choroby okluzyjnej tętnic obwodowych (PAOD, *peripheral arterial occlusive disease*). Dodatkowo jego wpływ na zaburzenia metaboliczne, w tym indukowanie hiperlipidemii, hiperglikemii, stanowią czynniki ryzyka rozwoju wyżej omówionych zdarzeń [24–26]. Częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych w trakcie leczenia nilotynibem w dawce 300 mg 2 ×/dobę wynosiła 24,8%, a w dawce 400 mg 2 ×/dobę — 33,4% [27]. U chorych w trakcie leczenia dazatynibem raportowano niższą częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych niż w przypadku stosowania nilotynibu, wynoszącą 4% w ciągu 5 lat, w badaniu DASISION [28].

Hamowanie wielu szlaków przekazywania sygnału przez ponatynib wiąże się z wyższym prawdopodobieństwem powikłań, w tym ryzykiem rozwoju lub nasilenia istniejącego nadciśnienia tętniczego oraz ciężkich zakrzepowych powikłań naczyniowych: udaru niedokrwinnego mózgu, ostrego zespołu wieńcowego, nasilenia objawów choroby tętnic obwodowych (PAD, *peripheral artery disease*), których szczególną postacią kliniczną są ostre objawy miażdżycy zarostowej tętnic kończyn dolnych (PAOD) [29–32]. W badaniu II fazy PACE stwierdzono zwiększającą się częstość tętniczych powikłań zakrzepowych, w tym: ostrych zespołów wieńcowych, niedokrwiniennych udarów mózgu, stenoz dużych tętnic mózgowych, ciężkiego przebiegu PAOD oraz żylnych powikłań zakrzepowych. Tętnicze zdarzenia okluzyjne (AOE, *arterial occlusive events*) stwierdzono u 29% chorych, w tym u 14% zdarzenia wieńcowe, u 12% mózgowo, u 11% natomiast dotyczące naczyń obwodowych. Kumulacyjna częstość zdarzeń była szczególnie wysoka u chorych leczonych wcześniej czterema TKI.

Na podstawie analizy dziesięciu badań z randomizacją (łącznie 3043 pacjentów) wykazano, że w porównaniu z imatynibem ryzyko powikłań naczyniowych jest zwiększone w przypadku stosowania dazatynibu (iloraz szans [OR, *odds ratio*] = 3,86; 95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*]: 1,33–11,18), nilotynibu (OR = 3,42; 95% CI: 2,07–5,63) oraz ponatynibu (OR = 3,47; 95% CI: 1,23–9,78), natomiast nie jest istotnie zwiększone w przypadku bosutynibu (OR = 2,77; 95% CI: 0,39–19,77) [33, 34]. Nie odnotowano zwiększonego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych związanych z inhibitorem STAMP — asciminibem. U chorych leczonych asciminibem w badaniach I i III fazy nie wykazano wzrostu częstości AOE w analizie po wydłużonym okresie obserwacji. U 8,7% leczonych nim pacjentów stwierdzono AOE w badaniu I fazy przy medianie czasu obserwacji wynoszącej około 3,7 roku [5]. Częstość AOE wynosiła 5,1% (n = 8) w grupie chorych leczonych asciminibem w porównaniu z 1,3% (n = 1) w grupie chorych leczonych bosutynibem w badaniu ASCSEMBL [7]. Dodatkowo skorygowany względem ekspozycji na asciminib wskaźnik zapadalności (EAIR, *exposure-adjusted incidence rates*) na AOE malał wraz z wydłużeniem czasu obserwacji i wynosił 3,3 w porównaniu z 3,0/100 pacjentów/rok w pierwotnej analizie w porównaniu z analizą z medianą obserwacji wynoszącą 2,3 roku, odpowiednio [6, 7]. Większość chorych, u których AOE wystąpiły w trakcie leczenia asciminibem, wcześniej było poddanych terapii nilotynibem lub ponatynibem, dodatkowo u większości z nich był obecny nie mniej niż jeden czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego. U 13,5–27,8% chorych leczonych asciminibem raportowano nadciśnienie tętnicze, będące czynnikiem ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych [4, 7]. Podsumowując, w badaniach I i III fazy EAIR AOE wykazywał tendencję spadkową u chorych leczonych asciminibem, przy wydłużonym okresie obserwacji [5, 7]. Warto podkreślić, że nie wystąpiły nowe przypadki AOE, co wskazuje, że asciminib nie zwiększa ryzyka AOE z upływem

czasu [35]. W prezentowanym przypadku w wywiadzie chorego obecna była choroba wieńcowa, która jeszcze przed rozpoznaniem CML wymagała rewaskularyzacji kardiologicznej, należy ją więc interpretować jako istotną. Słusznie zatem na wcześniejszych etapach leczenia wykorzystywano dazatinib i bosutinib, czyli leki o istotnie niższym ryzyku rozwoju powikłań naczyniowych. Dazatinib jest TKI związanym raczej z ryzykiem niewydolności serca, wysiękiem opłucnowym, rzadziej osierdziowym czy ryzykiem rozwoju tętniczego nadciśnienia płucnego [36]. Profil bezpieczeństwa kardiologicznego bosutinibu wydaje się zbliżony do profilu bezpieczeństwa kardiologicznego imatinibu [37]. W odniesieniu do nilotinibu potwierdzono efekt przyspieszenia progresji miażdżycy [38]. Efekt ten jest najbardziej nasilony u chorych obciążonych czynnikami ryzyka miażdżycy [38, 39]. Jeszcze bardziej ryzyko to jest nasilone u chorych z już obecną miażdżycą naczyń [40]. W przypadku ponatynibu ryzyko powikłań naczyniowych wiąże się istotnie z dawką leku [41]. Kolejnym problemem jest długoterminowe stosowanie ponatynibu po wcześniejszej terapii nilotinibem [42]. W prezentowanym przypadku, ze względu na stan po leczeniu czterema TKI i wyczerpane wszystkie opcje terapeutyczne w tym czasie, a jednocześnie brak zgody chorego na allo-HSCT, na konsylium interdyscyplinarnym podjęto decyzję o włączeniu leczenia ponatynibem, z szybkim zmniejszaniem dawki do 15 mg/dobę. W świetle badania OPTIC taka dawka wydaje się uzasadniona jako najbardziej bezpieczna kardiologicznie [29]. Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) z 2021 roku u pacjenta wdrożono optymalne leczenie choroby niedokrwiennej serca (w tym lek przeciwplatek, statynę) oraz ściśle monitorowanie wszystkich czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, a także stałe kontrole kardiologa, chirurga naczyniowego i hematologa [43]. Jednakże, mimo takiego nadzoru, w trakcie leczenia ponatynibem w dawce 15 mg/dobę doszło do wystąpienia niestabilnej dławicy piersiowej z koniecznością przeprowadzenia PCI. Na nasilenie objawów niedokrwienia serca wpłynęły z pewnością obecne u pacjenta czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, wcześniejsze leczenie nilotinibem oraz terapia ponatynibem. W trakcie 18 miesięcy stosowania asciminibu nie obserwowano zdarzeń sercowo-naczyniowych u tego chorego.

Prezentowany przypadek chorego, jak również dane literaturowe napawają optymizmem. Interdyscyplinarna współpraca, w tym z kardiologiem, daje szansę chorym istotnie obciążonym kardiologicznie na zastosowanie skutecznego leczenia przeciwnowotworowego. W przypadku CML pacjenci zyskują wiele linii leczenia mimo występujących powikłań kardiologicznych. Jest to ważne, ponieważ, tak jak u przedstawionego chorego obciążonego chorobą niedokrwinną serca, po wykorzystaniu dostępnych opcji we współpracy z kardiologiem, dzięki pojawieniu się nowego leku — asciminibu i możliwości jego zastosowania, pacjent uzyskał odpowiedź na leczenie z szansą wydłużenia przeżycia w satysfakcjonującej jakości.

Informacje dodatkowe

Konflikt interesów: EP — doradztwo dla firmy KCR, honoraria od firm: Astellas Pharma, Servier, Amgen, Novartis. SS — honoraria dla prelegentów podczas spotkań naukowych od firm: Astellas Pharma, Janssen, Bayer, BMS, Pfizer, Recordati.

Finansowanie: Artykuł zamówiony przez wydawcę.

PIŚMIENNICTWO

- Garg RJ, Kantarjian H, O'Brien S, et al. The use of nilotinib or dasatinib after failure to 2 prior tyrosine kinase inhibitors: long-term follow-up. *Blood*. 2009; 114(20): 4361–4368, doi: 10.1182/blood-2009-05-221531.
- Jabbour EJ, Sasaki K, Haddad FG, et al. The outcomes of patients with chronic myeloid leukemia treated with third-line BCR::ABL1 tyrosine kinase inhibitors. *Am J Hematol*. 2023; 98(4): 658–665, doi: 10.1002/ajh.26852, indexed in Pubmed: 36683287.
- Réa D, Hughes TP. Development of asciminib, a novel allosteric inhibitor of BCR-ABL1. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2022; 171: 103580, doi: 10.1016/j.critrevonc.2022.103580, indexed in Pubmed: 35021069.
- Hughes TP, Mauro MJ, Cortes JE, et al. Asciminib in chronic myeloid leukemia after ABL kinase inhibitor failure. *N Engl J Med*. 2019; 381(24): 2315–2326, doi: 10.1056/NEJMoa1902328, indexed in Pubmed: 31826340.
- Mauro MJ, Hughes TP, Kim DW, et al. Asciminib monotherapy in patients with CML-CP without BCR::ABL1 T315I mutations treated with at least two prior TKIs: 4-year phase 1 safety and efficacy results. *Leukemia*. 2023; 37(5): 1048–1059, doi: 10.1038/s41375-023-01860-w, indexed in Pubmed: 36949155.
- Réa D, Mauro MJ, Boquimpani C, et al. A phase 3, open-label, randomized study of asciminib, a STAMP inhibitor, vs bosutinib in CML after 2 or more prior TKIs. *Blood*. 2021; 138(21): 2031–2041, doi: 10.1182/blood.202009984, indexed in Pubmed: 34407542.
- Hochhaus A, Réa D, Boquimpani C, et al. Asciminib vs bosutinib in chronic-phase chronic myeloid leukemia previously treated with at least two tyrosine kinase inhibitors: longer-term follow-up of ASCEMBL. *Leukemia*. 2023; 37(3): 617–626, doi: 10.1038/s41375-023-01829-9, indexed in Pubmed: 36717654.
- Kockerols CCB, Janssen JJ, Blijlevens NMA, et al. Treatment patterns and clinical outcomes of asciminib in a real-world multiresistant chronic myeloid leukemia patient population. *Haematologica*. 2023; 108(1): 240–244, doi: 10.3324/haematol.2022.281386, indexed in Pubmed: 36073515.
- Chee LCY, Lee N, Grigg A, et al. Clinical outcomes of chronic myeloid leukaemia (CML) patients on asciminib through the managed access program (MAP) in australia. *Blood*. 2022; 140(Suppl 1): 6800–6802, doi: 10.1182/blood-2022-163221.
- Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020; 34(4): 966–984, doi: 10.1038/s41375-020-0776-2, indexed in Pubmed: 32127639.
- Sacha T, Włocław J. Postępy w leczeniu chorych na przewlekłą białaczkę szpikową. *Hematologia*. 2015; 6(1): 63–69, doi: 10.5603/hem.2015.0016.
- Hanfstein B, Müller MC, Hehlmann R, et al. SAKK, German CML Study Group. Early molecular and cytogenetic response is predictive for long-term progression-free and overall survival in chronic myeloid leukemia (CML). *Leukemia*. 2012; 26(9): 2096–2102, doi: 10.1038/leu.2012.85, indexed in Pubmed: 22446502.
- Marin D, Ibrahim AR, Lucas C, et al. Assessment of BCR-ABL1 transcript levels at 3 months is the only requirement for predicting outcome for patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *J Clin Oncol*. 2012; 30(3): 232–238, doi: 10.1200/JCO.2011.38.6565, indexed in Pubmed: 22067393.
- Lauseker M, Hehlmann R, Hochhaus A, et al. Survival with chronic myeloid leukaemia after failing milestones. *Leukemia*. 2023; 37(11): 2231–2236, doi: 10.1038/s41375-023-02028-2, indexed in Pubmed: 37726340.
- Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*. 2013; 122(6): 872–884, doi: 10.1182/blood-2013-05-501569, indexed in Pubmed: 23803709.

16. Hochhaus A, Baccarani M, Deininger M, et al. Dasatinib induces durable cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase with resistance or intolerance to imatinib. *Leukemia*. 2008; 22(6): 1200–1206, doi: 10.1038/leu.2008.84.
17. Kantarjian H, Pasquini R, Lévy V, et al. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia resistant to imatinib at a dose of 400 to 600 milligrams daily: two-year follow-up of a randomized phase 2 study (START-R). *Cancer*. 2009; 115(18): 4136–4147, doi: 10.1002/cncr.24504, indexed in Pubmed: 19536906.
18. Kantarjian HM, Giles FJ, Bhalla KN, et al. Nilotinib is effective in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results. *Blood*. 2011; 117(4): 1141–1145, doi: 10.1182/blood-2010-03-277152.
19. Shah NP, Skaggs BJ, Branford S, et al. Sequential ABL kinase inhibitor therapy selects for compound drug-resistant BCR-ABL mutations with altered oncogenic potency. *J Clin Invest*. 2007; 117(9): 2562–2569, doi: 10.1172/JCI30890, indexed in Pubmed: 17710227.
20. Soverini S, Bassan R, Lion T. Treatment and monitoring of Philadelphia chromosome-positive leukemia patients: recent advances and remaining challenges. *J Hematol Oncol*. 2019; 12(1): 39, doi: 10.1186/s13045-019-0729-2, indexed in Pubmed: 31014376.
21. Kerkelä R, Grazette L, Yacobi R, et al. Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate. *Nat Med*. 2006; 12(8): 908–916, doi: 10.1038/nm1446, indexed in Pubmed: 16862153.
22. Hasinoff BB, Patel D, Wu X. The myocyte-damaging effects of the BCR-ABL1-targeted tyrosine kinase inhibitors increase with potency and decrease with specificity. *Cardiovasc Toxicol*. 2017; 17(3): 297–306, doi: 10.1007/s12012-016-9386-7, indexed in Pubmed: 27696211.
23. Orphanos GS, Ioannidis GN, Ardavanis AG. Cardiotoxicity induced by tyrosine kinase inhibitors. *Acta Oncol*. 2009; 48(7): 964–970, doi: 10.1080/02841860903229124, indexed in Pubmed: 19734999.
24. Giles FJ, Rea D, Rosti G, et al. Impact of age on efficacy and toxicity of nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENEST1st subanalysis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2017; 143(8): 1585–1596, doi: 10.1007/s00432-017-2402-x, indexed in Pubmed: 28364360.
25. Wang Z, Jiang L, Yan H, et al. Adverse events associated with nilotinib in chronic myeloid leukemia: mechanisms and management strategies. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2021; 14(4): 445–456, doi: 10.1080/17512433.2021.1894129, indexed in Pubmed: 33618586.
26. Huang CE, Lee KD, Chang JJ, et al. Association of nilotinib with cardiovascular diseases in patients with chronic myelogenous leukemia: a national populationbased cohort study. *Oncologist*. 2023 [Epub ahead of print], doi: 10.1093/oncolo/oyad225, indexed in Pubmed: 37561957.
27. Kantarjian HM, Hughes TP, Larson RA, et al. Long-term outcomes with frontline nilotinib versus imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 10-year analysis. *Leukemia*. 2021; 35(2): 440–453, doi: 10.1038/s41375-020-01111-2, indexed in Pubmed: 33414482.
28. Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, et al. Final 5-year study results of DASISION: the dasatinib versus imatinib study in treatment-naïve chronic myeloid leukemia patients trial. *J Clin Oncol*. 2016; 34(20): 2333–2340, doi: 10.1200/jco.2015.64.8899.
29. Cortes J, Apperley J, Lomaia E, et al. Ponatinib dose-ranging study in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a randomized, open-label phase 2 clinical trial. *Blood*. 2021; 138(21): 2042–2050, doi: 10.1182/blood.2021012082, indexed in Pubmed: 34407543.
30. Chan O, Talati C, Isenalmhe L, et al. Side-effects profile and outcomes of ponatinib in the treatment of chronic myeloid leukemia. *Blood Adv*. 2020; 4(3): 530–538, doi: 10.1182/bloodadvances.2019000268, indexed in Pubmed: 32045474.
31. Jabbour EJ, Deininger M, Abruzzese E, et al. Dose modification dynamics of ponatinib in patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia (CP-CML) from the PACE and optic trials. *Blood*. 2021; 138(Suppl 1): 2550–2550, doi: 10.1182/blood-2021-146175.
32. Pasvolsky O, Leader A, Iakobishvili Z, et al. Tyrosine kinase inhibitor associated vascular toxicity in chronic myeloid leukemia. *Cardiooncology*. 2015; 1(1): 5, doi: 10.1186/s40959-015-0008-5, indexed in Pubmed: 33530148.
33. Douxfils J, Haguet H, Mullier F, et al. Association between BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors for chronic myeloid leukemia and cardiovascular events, major molecular response, and overall survival: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2016; 2(5): 625–632, doi: 10.1001/jamaoncol.2015.5932, indexed in Pubmed: 26847662.
34. Dahlén T, Edgren G, Lambe M, et al. Swedish CML Group and the Swedish CML Register Group. Cardiovascular events associated with use of tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia: a population-based cohort study. *Ann Intern Med*. 2016; 165(3): 161–166, doi: 10.7326/M15-2306, indexed in Pubmed: 27295519.
35. Mauro M, Minami Y, Hochhaus A, et al. Sustained efficacy and safety with asciminib (ASC) after almost 4 years of median follow-up from assembl, a phase 3 study of ASC vs bosutinib (BOS) in patients (pts) with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) after ≥2 prior tyrosine kinase inhibitors (tkis): an end of study treatment (EOS tx) update, including results from switch population. *Blood*. 2023; 142(Supplement 1): 4536–4536, doi: 10.1182/blood-2023-186854.
36. Cirmi S, El Abd A, Letinier L, et al. Cardiovascular toxicity of tyrosine kinase inhibitors used in chronic myeloid leukemia: an analysis of the FDA adverse event reporting system database (FAERS). *Cancers (Basel)*. 2020; 12(4), doi: 10.3390/cancers12040826, indexed in Pubmed: 32235443.
37. Cortes JE, Jean Khoury H, Kantarjian H, et al. Long-term evaluation of cardiac and vascular toxicity in patients with Philadelphia chromosome-positive leukemias treated with bosutinib. *Am J Hematol*. 2016; 91(6): 606–616, doi: 10.1002/ajh.24360, indexed in Pubmed: 26971533.
38. Herrmann J. Vascular toxic effects of cancer therapies. *Nat Rev Cardiol*. 2020; 17(8): 503–522, doi: 10.1038/s41569-020-0347-2, indexed in Pubmed: 32218531.
39. Herrmann J, Yang EH, Iliescu C, et al. Vascular toxicities of cancer therapies. *Circulation*. 2016; 133(13): 1272–1289, doi: 10.1161/CIRCULATION-AHA.115.018347, indexed in Pubmed: 27022039.
40. Giles FJ, Mauro MJ, Hong F, et al. Rates of peripheral arterial occlusive disease in patients with chronic myeloid leukemia in the chronic phase treated with imatinib, nilotinib, or non-tyrosine kinase therapy: a retrospective cohort analysis. *Leukemia*. 2013; 27(6): 1310–1315, doi: 10.1038/leu.2013.69, indexed in Pubmed: 23459450.
41. Caocci G, Mulas O, Abruzzese E, et al. Arterial occlusive events in chronic myeloid leukemia patients treated with ponatinib in the real-life practice are predicted by the Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) chart. *Hematol Oncol*. 2019; 37(3): 296–302, doi: 10.1002/hon.2606, indexed in Pubmed: 30892724.
42. Medeiros BC, Possick J, Fradley M. Cardiovascular, pulmonary, and metabolic toxicities complicating tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukemia: Strategies for monitoring, detecting, and managing. *Blood Rev*. 2018; 32(4): 289–299, doi: 10.1016/j.blre.2018.01.004, indexed in Pubmed: 29454474.
43. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J*. 2022; 43(41): 4229–4361, doi: 10.1093/eurheartj/ehac244, indexed in Pubmed: 36017568.

Asciminib w terapii chorej na przewlekłą białaczkę szpikową po wcześniejszych niepowodzeniach leczenia TKI z powodu braku optymalnej odpowiedzi oraz hepatotoksyczności

Asciminib in the treatment of chronic myeloid leukemia after the failure of multiple TKI therapies due to a lack of optimal response and hepatotoxicity

Weronika Lebowa¹⁻³, Tomasz Sacha^{1,3}

¹Oddział Kliniczny Hematologii, Szpital Uniwersytecki w Krakowie

²Szkoła Doktorska Nauk Medycznych i Nauk o Zdrowiu, *Collegium Medicum*, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

³Katedra i Klinika Hematologii, *Collegium Medicum*, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

Adres do korespondencji:

Weronika Lebowa
Katedra i Klinika Hematologii
Collegium Medicum
Uniwersytet Jagielloński
ul. Jakubowskiego 2
30-688 Kraków
tel. 12 400 32 00
faks 12 400 32 17
e-mail:
weronika.lebowa@doctoral.uj.edu.pl

Hematologia — Edukacja
2023, tom 3, supl. D, D7–D11
Copyright © 2023 Via Medica
ISSN 2720–2240
e-ISSN 2720–4944

STRESZCZENIE

Ponad 20 lat temu leczenie przewlekłej białaczki szpikowej (CML) zostało zrewolucjonizowane przez wprowadzenie leczenia celowanego inhibitorami kinaz tyrozynowych (TKI). Niektórzy pacjenci są jednak oporni na wiele TKI, a dodatkowym problemem jest toksyczność leczenia. Asciminib to inhibitor kinazy tyrozynowej bcr-abl1, o odmiennym od innych TKI mechanizmie działania, zarejestrowany w leczeniu chorych po niepowodzeniu lub nietolerancji przynajmniej dwóch TKI.

Prezentujemy opis przypadku 51-letniej pacjentki z oporną postacią CML i nasiloną toksycznością wątrobową poprzednio stosowanych TKI będącą powodem licznych przerw w leczeniu. Po wdrożeniu asciminibu osiągnięto zarówno dobrą kontrolę choroby, jak i ustąpienie hepatotoksyczności.

Słowa kluczowe: asciminib, przewlekła białaczka szpikowa, hepatotoksyczność

ABSTRACT

The treatment of chronic myeloid leukemia (CML) has been revolutionized since tyrosine kinase inhibitors (TKIs) were developed more than 20 years ago. However, some patients are refractory to multiple TKI. The additional issue is the toxicity of the treatment. Asciminib is a TKI with a distinct mechanism of action, registered in the treatment of patients intolerant or resistant to at least two other TKIs.

We present a case of a 51-year-old female patient with refractory CML and severe hepatotoxicity of previously used TKIs that caused many discontinuations of treatment. After asciminib implementation the patient achieved good disease control and the resolution of hepatotoxicity.

Keywords: asciminib, chronic myeloid leukemia, hepatotoxicity

WPROWADZENIE

W terapii przewlekłej białaczki szpikowej (CML, *chronic myeloid leukemia*) dostępne są trzy generacje inhibitorów kinaz tyrozynowych (TKI, *tyrosine kinase inhibitors*). Do pierwszej generacji należy imatinib, przedstawiciele drugiej generacji to nilotinib, dasatinib oraz bosutinib, natomiast trzeciej generacji — ponatinib. Asciminib jest TKI o odmiennym mechanizmie działania niż dotychczas stosowane leki z tej grupy; blokuje on miejsce w kieszonce mirystoilowej kinazy bcr-abl1, wyhamowując w ten spo-

sób jej nadmierną aktywność. W pierwszej linii leczenia CML w fazie przewlekłej (CP, *chronic phase* [CML-CP]) stosuje się imatinib w dawce 400 mg/dobę lub inhibitory drugiej generacji — dasatinib w dawce 100 mg/dobę, nilotinib w dawce 2 × 300 mg/dobę lub bosutinib w dawce 400 mg/dobę. W zaleceniach nie sprecyzowano, od którego TKI powinno się rozpoczynać terapię, powołując się na brak istotnych różnic w długości przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) pacjentów leczonych imatinibem w porównaniu z pacjentami przyjmującymi TKI drugiej generacji [1, 2]. Zauważono jednak, że TKI drugiej gene-

racji są skuteczniejsze w szybszym osiągnięciu odpowiedzi cytogenetycznej oraz molekularnej, włącznie z głęboką odpowiedzią molekularną (DMR, *deep molecular response*), której osiągnięcie stwarza możliwość zaprzestania leczenia, dlatego w przypadku niektórych grup chorych uznaje się je za preferowane w stosunku do imatynibu [2, 3]. Wczesna odpowiedź molekularna (EMR, *early molecular response*) jest silnym czynnikiem prognostycznym przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*) oraz przeżycia wolnego od zdarzeń niepożądanych (PFS, *event-free survival*), a także silnie koreluje z prawdopodobieństwem osiągnięcia całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej (CCyR, *complete cytogenetic response*), większej odpowiedzi molekularnej (MMR, *major molecular response*) i DMR [4].

Dwa podstawowe problemy, które mogą się pojawić podczas leczenia CML-CP, to oporność na TKI oraz ich toksyczność. Oporność jest równoznaczna z niepowodzeniem terapii. Decyzji odnośnie do kontynuacji lub zmiany leczenia dokonuje się na podstawie oceny odpowiedzi molekularnej w określonych punktach czasowych, którą określa się na podstawie liczby transkryptów genu *BCR::ABL1* w skali międzynarodowej (IS, *International Scale*) w badaniu metodą ilościową reakcji łańcuchowej polimerazy w czasie rzeczywistym (RQ-PCR, *real-time quantitative polymerase chain reaction*). Alternatywnym leczeniem CML odpornej na wiele TKI jest allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych (allo-SCT, *allogeneic stem cell transplantation*) [3, 5].

Terapia TKI, mimo ogólnej dobrej tolerancji, nie jest pozbawiona działań niepożądanych. Toksyczność wątrobową, przejawiającą się wzrostem aktywności enzymów wątrobowych (aminotransferazy alaninowej [ALT, *alanine aminotransferase*], aminotransferazy asparaginianowej [AST, *aspartate aminotransferase*]), może być wywołana w różnym nasileniu przez wszystkie TKI. Imatynib wywołuje wzrost aktywności ALT w 20% przypadków, przy czym hepatotoksyczność 3. lub 4. stopnia występuje u 2–6% leczonych. Odsetek pacjentów z podwyższoną aktywnością ALT podczas leczenia dazatynibem, bosutynibem, nilotynibem i ponatynibem sięga odpowiednio 50%, 32–59%, 4–24% i 56%, a toksyczność wątrobową wyższą niż 2. stopnia występuje u 1–9%, 10–19%, 3–9% i 8% leczonych tymi TKI [6]. W porównaniu z imatynibem, bosutynib i nilotynib zwiększają ryzyko wystąpienia hepatotoksyczności dowolnego stopnia odpowiednio 4- i 3-krotnie, a hepatotoksyczności 3. lub 4. stopnia — 8- i 3-krotnie. Leczenie dazatynibem nie wiąże się ze wzrostem ryzyka hepatotoksyczności w porównaniu z leczeniem imatynibem. Ponatynib zwiększa ryzyko hepatotoksyczności dowolnego stopnia 10 razy. Efektu tego nie zaobserwowano w odniesieniu do hepatotoksyczności stopnia 3. i wyższego. Podobne trendy obserwuje się dla wzrostu stężenia AST [7]. Postępowanie w przypadku stwierdzenia toksyczności zależy od jej nasilenia i polega na: 1) obserwacji w oczekiwaniu na samoistne ustąpienie toksyczności, 2) modyfikacji dawki lub czasowym wstrzy-

maniu podawania leku aż do złagodzenia lub ustąpienia cech uszkodzeń narządowych. W przypadku nasilonej toksyczności konieczna jest zmiana TKI [5].

Najnowszym TKI jest asciminib, który wykazuje potencjał do przełamania oporności na konwencjonalne TKI i umożliwia stosowanie terapii skojarzonej z pozostałymi TKI [8]. Toksyczność wątrobową wywołaną asciminibem zwykle jest łagodna i ustępuje samoistnie, bez konieczności modyfikacji dawkowania [9].

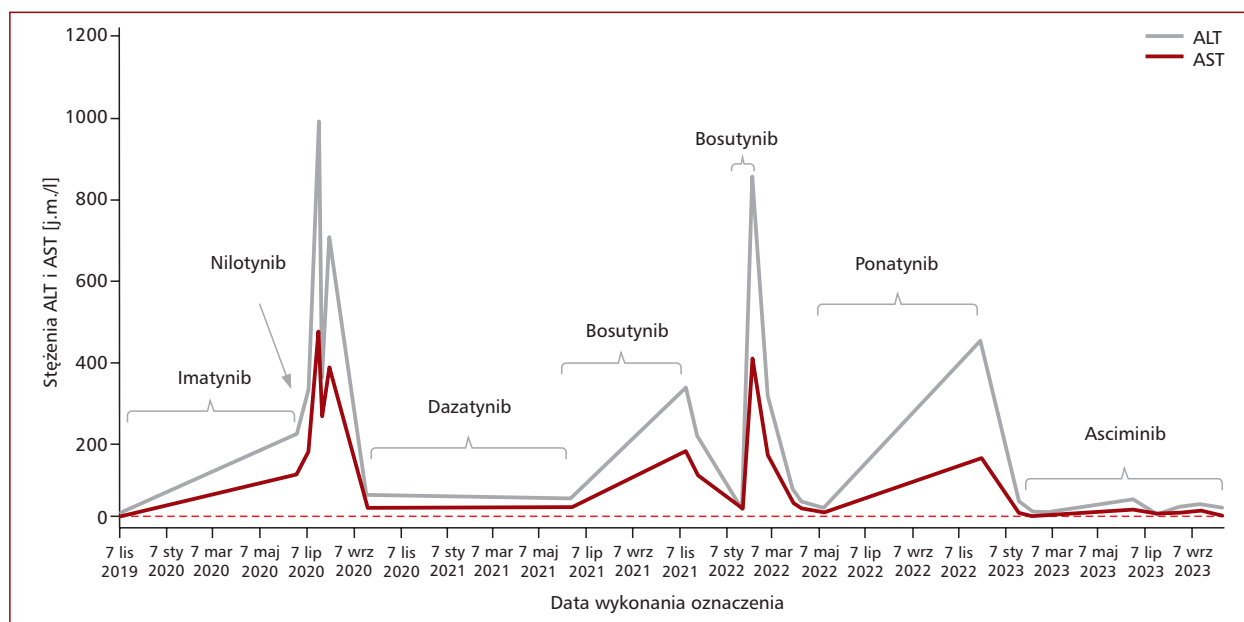
Poniżej zaprezentowano opis przypadku pacjentki z CML skutecznie leczonej asciminibem, po niepowodzeniu terapii wszystkimi pozostałymi TKI, której towarzyszyło wiele epizodów toksyczności wątrobowej wymagających przerw w leczeniu.

OPIS PRZYPADKU

Pacjentka w wieku 51 lat zgłosiła się na pierwszą wizytę w poradni hematologicznej z powodu hiperleukocytozy wynoszącej 220 000/μl z przesunięciem w lewo w badaniu leukogramu, z towarzyszącą nadpłytkowością 472 000/μl oraz umiarkowaną niedokrwistością makrocytarną (stężenie hemoglobiny [Hb, *hemoglobin*] 8,4 g/dl, średnia objętość krwinek [MCV, *mean corpuscular volume*] 96,8 fl) stwierdzonymi w rutynowym badaniu morfologii krwi obwodowej. Pacjentka nie zgłaszała żadnych dolegliwości. Śledziona w badaniu przedmiotowym wystawała na 6 cm spod lewego łuku żebrowego, natomiast wątroba nie była powiększona. Pacjentka pozostawała pod opieką specjalistyczną z powodu nadciśnienia tętniczego. Przyjmowała lizynopryl, bisoprolol oraz kwas acetylosalicylowy. W przeszłości przebyła zabieg cholecystektomii.

W toku diagnostyki powzięto podejrzenie rozpoznania CML-CP i rozpoczęto leczenie cytoredukcyjne hydroksymocznikiem do czasu potwierdzenia rozpoznania w badaniach genetycznych. W badaniu cytogenetycznym wykryto obecność chromosomu Ph w 30 analizowanych metafazach, bez dodatkowych aberracji cytogenetycznych. W analizie molekularnej metodą reakcji łańcuchowej polimerazy w czasie rzeczywistym (RT-PCR, *real-time quantitative polymerase chain reaction*) wykryto mutację genu *BCR::ABL1* typu e13a2. Rozpoczęto leczenie imatynibem w dawce 400 mg/dobę. Wyniki badań laboratoryjnych czynności wątroby i nerek, w tym oznaczenia stężeń bilirubiny całkowitej, ALT, AST i kreatyniny oraz wartości GFR, wykonane przed wdrożeniem terapii były prawidłowe. Obserwowano stopniowe zmniejszenie leukocytozy i rozmiarów śledziony. Po 2 miesiącach leczenia stwierdzono całkowitą remisję hematologiczną.

Po 3 miesiącach terapii imatynibem dokonano pierwszej oceny odpowiedzi cytogenetycznej i molekularnej na leczenie. Wynik badania cytogenetycznego szpiku kostnego ujawnił obecność chromosomu Ph w 26 z 30 analizowanych metafaz, co odpowiadało uzyskaniu minimalnej odpowiedzi w trakcie terapii TKI. W ocenie ilościowej RQ-PCR liczba transkryptu genu *BCR::ABL1* w skali między-



Rycina 1. Aktywność enzymów wątrobowych (aminotransferazy alaninowej [ALT, *alanine aminotransferase*] i aminotransferazy asparaginianowej [AST, *aspartate aminotransferase*]) w zależności od rodzaju inhibitora kinaz tyrozynowych; *przerywana czerwona linia oznacza górną wartość zakresu referencyjnego stężeń ALT i AST [35 j.m./l.]

narodowej (IS, *International Scale*) wynosiła 36,17%. Nie wykryto mutacji genu *BCR::ABL1*. Zgodnie z zaleceniami Europejskiej Sieci Białaczkowej (ELN, *European Leukemia-Net*) odpowiedź spełniała kryteria warunków ostrzeżenia, dlatego zdecydowano o kontynuacji terapii imatynibem w dotychczasowej dawce. Po 6 miesiącach terapii imatynibem rozpoznano niepowodzenie leczenia (wynik RQ-PCR: 13,81%). Odnotowano ponadto toksyczność wątrobową 3. stopnia; aktywność ALT wynosiła 227 j.m./l, a aktywność AST 129 j.m./l, wartość bilirubiny pozostawała w normie (ryc. 1). Wdrożono leki hepatoprotekcyjne: asparaginian ornityny i tymonacyk. Po normalizacji tych parametrów wdrożono TKI drugiej generacji — nilotynib w dawce 2×400 mg/dobę. Leczenie przerwano po 2 tygodniach z powodu nasilenia hepatotoksyczności (ALT 338 j.m./l, AST 184 j.m./l). Laboratoryjnym wykładnikom toksyczności wątrobowej nie towarzyszyły dolegliwości kliniczne. W badaniu przedmiotowym wątroba była niepowiększona, a śledziona niebadalna. Mimo zaprzestania przyjmowania przez chorą nilotynibu aktywność aminotransferaz narastała aż do hepatotoksyczności 4. stopnia (ALT 991 j.m./l, AST 479 j.m./l). Wykluczono infekcje wirusami zapalenia wątroby typu A (HAV, *hepatitis A virus*), zapalenia wątroby typu B (HBV, *hepatitis B virus*), zapalenia wątroby typu C (HCV, *hepatitis C virus*) i ludzkim wirusem nabytego niedoboru odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*) oraz autoimmunologiczne przyczyny uszkodzenia wątroby. W badaniu ultrasonograficznym (USG) jamy brzusznej nie stwierdzono patologii wątroby ani dróg żółciowych. Ze względu na wysokie prawdopodobieństwo polekowego uszkodzenia wątroby w mechanizmie immunologicznym włączono prednizon w dawce 20 mg/dobę. Dodatkowo kontynuowano podawanie

leków hepatoprotekcyjnych. Po 2 miesiącach od odstawienia nilotynibu odnotowano znaczny spadek stężenia aminotransferaz (ALT 80 j.m./l, AST 49 j.m./l), jednak liczba transkryptu genu *BCR::ABL1* narosła do 106,36%. Podjęto decyzję o włączeniu dazatynibu w dawce zmniejszonej do 50 mg/dobę. W kontrolnych oznaczeniach odpowiedzi molekularnej, po 3, 6 i 9 miesiącach od rozpoczęcia leczenia dazatynibem, liczba transkryptu wynosiła odpowiednio 7,77%, 2,15% oraz 2,44%. Wobec braku optymalnej odpowiedzi na terapię zdecydowano o zmianie TKI na bosutynib w dawce zmniejszonej do 300 mg/dobę. Na początku przyjmowania przez chorą bosutynibu wystąpiła u niej biegunka, która ustąpiła po kilku dniach. Po 3 miesiącach terapii liczba transkryptu genu *BCR::ABL1* zmalała do 1,19%, jednak w badaniach biochemicznych ponownie pojawiły się cechy hepatotoksyczności 3. stopnia (ALT 342 j.m./l, AST 187 j.m./l). Po 3 miesiącach od wstrzymania podawania bosutynibu aktywność aminotransferaz osiągnęła wartości zbliżone do prawidłowych (ALT 42 j.m./l, AST 48 j.m./l). Ze względu na liczbę transkryptu genu *BCR::ABL1* wynoszącą 2,98% wznowiono podawanie bosutynibu w dotychczasowej dawce 300 mg/dobę. Leczenie to ponownie przerwano po 2 tygodniach z powodu nawrotu ciężkiej hepatotoksyczności. Po ustąpieniu toksyczności w kolejnej linii leczenia wdrożono TKI trzeciej generacji — ponatynib, w dawce 15 mg/dobę. Po 4 miesiącach podawania ponatynibu po raz pierwszy odnotowano spadek liczby transkryptu do poniżej 1% (0,82%). Wartości aminotransferaz utrzymywały się na stabilnym poziomie i oscylowały w granicach wartości prawidłowych. Hepatotoksyczność 3. stopnia pojawiła się ponownie po pół roku terapii ponatynibem, wymuszając jego odstawienie przy liczbie transkryptu genu *BCR::ABL1* wynoszącej 0,52%.

Zaplanowano przekazanie pacjentki do innego ośrodka specjalistycznego, gdzie była możliwa kwalifikacja do terapii asciminibem w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL). Leczenie asciminibem rozpoczęto w styczniu 2023 roku, w dawce 2×40 mg/dobę, w osłonie leków hepatoprotekcyjnych (kwas tiazolidynokarboksylowy i L-asparaginian L-ornityny). Bezpośrednio przed włączeniem leczenia stężenie ALT wynosiło 62 j.m./l, a AST 33 j.m./l. Po miesiącu leczenia poziom transkryptu genu *BCR::ABL1* zmalał do 0,1634%, a po 4. miesiącach od wdrożenia asciminibu pacjentka osiągnęła MMR (0,0295%). Tolerancja leczenia była bardzo dobra — przejściowo obserwowano hepatotoksyczność 1. stopnia niewymagającą modyfikacji dawkowania tego leku. W ciągu 9 miesięcy leczenia asciminibem osiągnięto bardzo dobrą odpowiedź na leczenie w postaci MMR i ustąpienie istotnej toksyczności wątrobowej. Pacjentka kontynuuje terapię.

DYSKUSJA

Wprowadzenie TKI ponad 20 lat temu zrewolucjonizowało leczenie CML, stwarzając pacjentom szansę na komfortowe życie o długości porównywalnej do populacji ogólnej. Istnieje jednak grupa chorych, którzy nie uzyskują optymalnej odpowiedzi na leczenie lub doświadczają działań niepożądanych w stopniu uniemożliwiającym kontynuację terapii. Szansą dla tej grupy chorych może być asciminib zarejestrowany do leczenia chorych z nietolerancją lub niepowodzeniem leczenia CML co najmniej dwoma TKI.

Profil toksyczności TKI jest zróżnicowany. Charakterystycznymi działaniami niepożądanymi, które należy mieć na uwadze podczas terapii TKI, są: obrzęki, bóle mięśni i hipofosfatemia dla imatynibu, wysięki opłucnowe i nadciśnienie płucne dla dazatynibu, miażdżycy i wydłużenie QT dla nilotynibu, biegunka dla bosutynibu, nadciśnienie tętnicze i powikłania zakrzepowe dla ponatynibu [10]. Mielosupresja, zaburzenia elektrolitowe oraz hepatotoksyczność są powikłaniami typowymi dla wszystkich TKI. Wśród leków z tej grupy asciminib i dazatynib charakteryzują się najniższym ryzykiem wywołania toksyczności wątrobowej [6, 9]. U 25–35% spośród pacjentów z CML leczonych TKI dochodzi do wzrostu aktywności aminotransferaz, a jedynie u 2% pojawia się hepatotoksyczność znacznego stopnia. Uszkodzenie wątroby zwykle rozwija się w ciągu 2–8 tygodni od rozpoczęcia leczenia [11]. Hepatotoksyczność związana z terapią TKI zwykle jest łagodna i odwracalna, jednak w nielicznych przypadkach może dojść do poważnego uszkodzenia wątroby, niewydolności narządu, a nawet zgonu [6, 12]. Hepatotoksyczność wymaga zmiany leku u około 10% chorych. Ze względu na duży potencjał wywoływania toksyczności wątrobowej przez ponatynib preferuje się dazatynib, nilotynib bądź bosutynib [13]. W pozostałych przypadkach sprawdzają się strategie oparte na zmniejszeniu dawki leku, czasowym wstrzymaniu podawania leku, włączeniu leków hepatoprotekcyjnych lub obserwacji bez modyfikacji leczenia [5, 12].

W porównaniu profilu toksyczności wątrobowej ponatynibu i asciminibu zdecydowanie lepiej wypada asciminib. Hepatotoksyczność wymienia się jako jedno z najpoważniejszych działań niepożądanych ponatynibu, obok powikłań sercowo-naczyniowych, uszkodzenia trzustki oraz cytopenii [6]. Wzrost stężenia ALT występuje u 56% chorych leczonych ponatynibem, przy czym toksyczność 3. lub 4. stopnia — w 8% przypadków. Choć efekt toksyczności wątrobowej u większości pacjentów jest odwracalny, to u niektórych może być przedłużony lub mieć ciężki przebieg. Raportowano przypadki postępującej niewydolności wątroby zakończone zgonem [6]. W badaniach klinicznych poprzedzających rejestrację asciminibu prowadzonych wśród pacjentów z CML oporną na leczenie wieloma TKI toksyczność wątrobowa przejawiająca się wzrostem stężenia ALT wystąpiła u 3,8–13% chorych. W większości przypadków była łagodna i samoograniczająca się. Modyfikacja dawki oraz czasowe odstawienie leku rzadko były konieczne. Hepatotoksyczność 3. lub wyższego stopnia występowała u 0,6–3% pacjentów. Nie odnotowano przypadków klinicznie istotnego uszkodzenia wątroby, niewydolności wątroby czy zgonu z powodu uszkodzenia tego narządu. Ponadto pacjenci, u których obserwowano wzrost stężenia aminotransferaz w czasie leczenia TKI pierwszej oraz drugiej generacji, nie wykazywali tendencji do zwiększonej częstości wzrostu stężenia enzymów wątrobowych podczas leczenia asciminibem. Od czasu rejestracji asciminibu w Stanach Zjednoczonych oraz w Europie nie zgłoszono żadnego przypadku klinicznie widocznego uszkodzenia wątroby w związku z terapią tym lekiem [9]. Dane na temat rzeczywistego doświadczenia w leczeniu asciminibem pozostają ograniczone ze względu na stosunkowo niedawną rejestrację leku. Ich wyniki są jednak obiecujące i przemawiają za kliniczną skutecznością i dobrą tolerancją asciminibu u pacjentów z CML, u których odnotowano niepowodzenie terapii innymi TKI [12–16].

PODSUMOWANIE

W prezentowanym przypadku klinicznym w ciągu 9 miesięcy leczenia asciminibem osiągnięto bardzo dobrą odpowiedź na leczenie w postaci MMR przy bardzo dobrej tolerancji leku. Przed włączeniem asciminibu pacjentka była leczona wszystkimi dostępnymi TKI, doświadczając wielu epizodów hepatotoksyczności wymagających przerw w terapii. Najwyższe stężenie aminotransferaz obserwowano podczas stosowania nilotynibu. Jedynie leczenie dazatynibem nie było powikłane toksycznością wątrobową, jednak przyczyną odstawienia tego leku był z kolei brak zadowalającej odpowiedzi molekularnej. Stosując ponatynib, doprowadzono do znacznej redukcji liczby transkryptu, ale toksyczność wątrobowa jednoznacznie wykluczyła możliwość kontynuowania terapii.

Asciminib wydaje się najlepszą opcją terapeutyczną dla pacjentów z oporną CML, u których występuje toksyczność wątrobowa. Może być skuteczny w przypadku niepo-

wodzenia leczenia wszystkimi pozostałymi TKI. Asciminib może przełamać oporność na TKI, doprowadzając do osiągnięcia MMR lub głębszej odpowiedzi bez wywoływania hepatotoksyczności towarzyszącej leczeniu innymi TKI.

Informacje dodatkowe

Konflikt interesów: Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Finansowanie: Artykuł zamówiony przez wydawcę.

PIŚMIENICTWO

- Hochhaus A, Sausse S, Rosti G, et al. ESMO Guidelines Committee. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017; 28(Suppl. 4): iv41–iv51, doi: 10.1093/annonc/mdx219, indexed in Pubmed: 28881915.
- Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, et al. Final 5-year study results of DASISION: the dasatinib versus imatinib study in treatment-naïve chronic myeloid leukemia patients trial. *J Clin Oncol.* 2016; 34(20): 2333–2340, doi: 10.1200/JCO.2015.64.8899, indexed in Pubmed: 27217448.
- Sacha T. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Przewlekła białaczka szpikowa. *Onkol Prakt Klin – Edu.* 2020; 6: 38–54.
- Marin D, Ibrahim AR, Lucas C, et al. Assessment of BCR-ABL1 transcript levels at 3 months is the only requirement for predicting outcome for patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *J Clin Oncol.* 2012; 30(3): 232–238, doi: 10.1200/JCO.2011.38.6565, indexed in Pubmed: 22067393.
- Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia.* 2020; 34(4): 966–984, doi: 10.1038/s41375-020-0776-2, indexed in Pubmed: 32127639.
- Viganò M, La Milia M, Grassini MV, et al. Hepatotoxicity of small molecule protein kinase inhibitors for cancer. *Cancers (Basel).* 2023; 15(6), doi: 10.3390/cancers15061766, indexed in Pubmed: 36980652.
- Wang Z, Wang X, Wang Z, et al. Comparison of hepatotoxicity associated with new BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors vs imatinib among patients with chronic myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2021; 4(7): e2120165, doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.20165, indexed in Pubmed: 34292334.
- Manley PW, Barys L, Cowan-Jacob SW. The specificity of asciminib, a potential treatment for chronic myeloid leukemia, as a myristate-pocket binding ABL inhibitor and analysis of its interactions with mutant forms of BCR-ABL1 kinase. *Leuk Res.* 2020; 98: 106458, doi: 10.1016/j.leukres.2020.106458, indexed in Pubmed: 33096322.
- LiverTox: clinical and research information on drug-induced liver injury. Asciminib. Last update: October 8, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK597219> (November 15, 2023).
- Pushpam D, Bakhshi S. Pharmacology of tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia; a clinician's perspective. *Daru.* 2020; 28(1): 371–385, doi: 10.1007/s40199-019-00321-z, indexed in Pubmed: 31900888.
- Shah RR, Morganroth J, Shah DR. Hepatotoxicity of tyrosine kinase inhibitors: clinical and regulatory perspectives. *Drug Saf.* 2013; 36(7): 491–503, doi: 10.1007/s40264-013-0048-4, indexed in Pubmed: 23620168.
- Purwar S, Fatima A, Bhattacharyya H, et al. Toxicity of targeted anti-cancer treatments on the liver in myeloproliferative neoplasms. *World J Hepatol.* 2023; 15(9): 1021–1032, doi: 10.4254/wjh.v15.i9.1021, indexed in Pubmed: 37900211.
- Lopina N, Dmytrenko I, Hamov D, et al. Novel score-based decision approach in chronic myeloid leukemia patients after acute toxic imatinib-induced liver injury. *Cureus.* 2019; 11(4): e4411, doi: 10.7759/cureus.4411, indexed in Pubmed: 31245199.
- Garcia-Gutiérrez V, Luna A, Alonso-Dominguez JM, et al. Safety and efficacy of asciminib treatment in chronic myeloid leukemia patients in real-life clinical practice. *Blood Cancer J.* 2021; 11(2): 16, doi: 10.1038/s41408-021-00420-8, indexed in Pubmed: 33563899.
- Khadadah FM, Cerquozzi S, Olney HJ, et al. Canadian real-world experience of asciminib treatment in heavily pre-treated chronic myeloid leukemia (CML) patients who failed multiple lines of tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy. *Leuk Res.* 2023; 133: 107374, doi: 10.1016/j.leukres.2023.107374, indexed in Pubmed: 37657146.
- Innes AJ, Hayden C, Orovboni V, et al. Real-World experience of asciminib: factors associated with response. *Blood.* 2022; 140(Suppl 1): 6796–6797, doi: 10.1182/blood-2022-165501.

Zastosowanie asciminibu w szóstej linii leczenia przewlekłej białaczki szpikowej

Use of asciminib in the 6th-line of treatment for chronic myeloid leukemia

Michał Taszner

Katedra i Klinika Hematologii i Transplantologii, Wydział Lekarski, Gdański Uniwersytet Medyczny

Adres do korespondencji:

Michał Taszner
Katedra i Klinika Hematologii
i Transplantologii
Wydział Lekarski
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Smoluchowskiego 17
80-214, Gdańsk
e-mail: mtaszner@uck.gda.pl

Hematologia — Edukacja
2023, tom 3, supl. D, D12–D14
Copyright © 2023 Via Medica
ISSN 2720–2240
e-ISSN 2720–4944

STRESZCZENIE

Opis przypadku dotyczy 43-letniej pacjentki chorującej na przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej, z niskimi wartościami wskaźników prognostycznych, u której wystąpiły oporność oraz nietolerancja wszystkich dostępnych inhibitorów kinaz tyrozynowych (TKI), ale osiągnęła po raz pierwszy większą odpowiedź molekularną (MMR) po zastosowaniu asciminibu — nowego allosterycznego TKI.

Początkowe leczenie imatynibem doprowadziło do wystąpienia objawów nietolerancji (kołatanie serca, wysypka), co wymagało zmniejszenia dawki i ostatecznie zmiany na nilotynib. Nilotynib początkowo przynosił poprawę, ale po 3 miesiącach leczenia, mimo całkowitej odpowiedzi hematologicznej, obserwowano niezadowalającą redukcję transkryptu genu *BCR::ABL1*. Po zmianie leczenia na dasatynib uzyskano redukcję liczby transkryptu *BCR::ABL1*, ale obserwowano istotne działania niepożądane, w tym niedokrwistość i małopłytkowość, co warunkowało kolejną zmianę leku. Zastosowanie bosutynibu spowodowało wystąpienie wysypki i innych objawów niepożądanych, a kolejny lek, ponatynib, przyczynił się do rozwoju autoimmunologicznego zapalenia tarczycy. Po wcześniejszym zastosowaniu pięciu różnych TKI rozpoczęto leczenie asciminibem, które pozwoliło na uzyskanie MMR bez występowania istotnych działań niepożądanych.

Podsumowując, niniejszy raport podkreśla znaczenie indywidualizacji terapii w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej, zwłaszcza w kontekście oporności i nietolerancji na standardowe leczenie TKI.

Słowa kluczowe: asciminib, inhibitory kinaz tyrozynowych, tolerancja, oporność, przewlekła białaczka szpikowa

ABSTRACT

The case study concerns a 43-year-old female patient with chronic myeloid leukemia in the chronic phase, characterized by low prognostic index values. She exhibited resistance and intolerance to all available tyrosine kinase inhibitors (TKIs) but achieved a major molecular response (MMR) for the first time after using asciminib, a new allosteric TKI.

Initially treated with imatinib, the patient experienced intolerance symptoms, including heart palpitations and rash, necessitating a dose reduction and ultimately a switch to nilotinib. Initially, nilotinib showed improvement, but after three months, despite a complete hematological response, an unsatisfactory reduction in the *BCR::ABL1* transcript was observed. A subsequent switch to dasatinib reduced the *BCR::ABL1* gene transcript but showed significant side effects, including anemia and thrombocytopenia, which necessitated another drug change. The use of bosutinib led to the appearance of a rash and other adverse symptoms, and the subsequent drug, ponatinib, contributed to the development of autoimmune thyroiditis. After previous treatment with five different TKIs, the patient began treatment with asciminib, which allowed for achieving a MMR without significant adverse effects.

In summary, this report underscores the importance of individualizing therapy in the treatment of chronic myeloid leukemia, particularly in the context of resistance and intolerance to standard TKI treatments.

Keywords: asciminib, tyrosine kinase inhibitors, tolerance, resistance, chronic myeloid leukemia

WPROWADZENIE

W poniższym raporcie opisano przypadek pacjentki z nietolerancją dostępnych inhibitorów kinaz tyrozynowych (TKI, *tyrosine kinase inhibitors*) i opornością na nie, u której po zastosowaniu asciminibu — nowego allosterycznego TKI oddziałującego na kieszeń mirystoilową kinazy abl1 — uzyskano odpowiedź, nie obserwując istotnych zdarzeń niepożądanych.

OPIS PRZYPADKU

We wrześniu 2020 roku do poradni hematologicznej skierowano 43-letnią kobietę w celu diagnostyki niedokrwistości i leukocytozy. Pacjentka od kilku miesięcy odczuwała narastające osłabienie i dyskomfort w lewym podżebrzu. Podczas pierwszej wizyty w badaniu przedmiotowym stwierdzono wystawanie śledziony spod łuku żebrowego na 6 cm oraz bledność skóry. W morfologii krwi obwodowej wykazano niedokrwistość normocytową ze stężeniem hemoglobiny (Hb) wynoszącym 9,2 g/dl oraz podwyższoną do 174 G/l liczbą krwinek białych (WBC, *white blood cells*), z dominacją segmentów i pałeczek, obecnością młodszych form linii mieloidalnej, bazofilią równą 3% oraz nieznacznie, bo do 438 G/l, podwyższoną liczbą płytek krwi (PLT, *platelets*). W badaniu metodą reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją (RT-PCR, *reverse transcription polymerase chain reaction*) wykryto obecność genu fuzyjnego *BCR::ABL1* p210 typu e13a2. W badaniu cytogenetycznym szpiku potwierdzono obecność translokacji wzajemnej między chromosomami 9 i 22, nie stwierdzając innych zaburzeń cytogenetycznych. W badaniu ultrasonograficznym (USG) jamy brzusznej ujawniono powiększoną śledzionę o wymiarach 20 × 7 cm. Badanie cytologiczne szpiku wykazało dominację granulopoezy, bez podwyższonego odsetka blastów. Rozpoznano przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej (CML-CP *chronic myeloid leukemia in the chronic phase*), z następującymi wartościami wskaźników prognostycznych: Sokala 0,75 (ryzyko niskie), Hasforda 456 (ryzyko niskie), EUTOS (*European Treatment and Outcome Study*) 45 (ryzyko niskie), ELTS (*EUTOS long-term survival score*) 1,2994 (ryzyko niskie).

Rozpoczęto leczenie imatynibem w dawce 400 mg/dobę, obserwując stopniowo narastające objawy nietolerancji leczenia pod postacią uczucia kołatania serca oraz grudkowo-plamistej wysypki z okresowym świądem. Jednocześnie w badaniu morfologii krwi obwodowej stwierdzono normalizację liczby WBC i PLT oraz wzrost stężenia Hb. Po 8 tygodniach leczenia dawkę imatynibu zmniejszono do 200 mg, nie stwierdzając istotnej poprawy w zakresie działań niepożądanych. W badaniu ilościowym reakcji łańcuchowej polimerazy w czasie rzeczywistym (RQ-PCR, *real-time quantitative polymerase chain reaction*) po 3 miesiącach leczenia wykazano obecność transkryptu genu *BCR::ABL1* w liczbie 64,6% (IS, *International Scale*). Ze względu na objawy nietolerancji rozpoczęto leczenie TKI

drugiej generacji — nilotynibem — w dawce 400 mg 2 × /dobę. Tolerancja leczenia była bardzo dobra; pacjentka nie zgłaszała objawów niepożądanych i obserwowano całkowitą normalizację nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych i obrazowych. Uzyskano całkowitą odpowiedź hematologiczną. W wykonanym po 3 miesiącach leczenia badaniu RQ-PCR liczba transkryptu genu *BCR::ABL1* wynosiła 39,27% [IS], co stanowi wartość ostrzegawczą według zaleceń *European LeukemiaNet* (ELN) z 2020 roku [1]. W sekwencjonowaniu metodą Sangera nie wykryto zmian w sekwencji nukleotydowej, a w kontrolnym badaniu RQ-PCR liczba transkryptu genu *BCR::ABL1* wynosiła 14%. Po 6 kolejnych miesiącach stosowania nilotynibu uzyskano redukcję liczby transkryptu do 4,3%. Ze względu na suboptymalną odpowiedź w grudniu 2021 roku zmieniono leczenie na kolejny TKI drugiej generacji, dazatynib, w dawce 100 mg/dobę. Po 3 miesiącach leczenia stwierdzono redukcję liczby transkryptu do 2,32%, po 6 miesiącach — do 0,72%, a po 9 miesiącach — do 0,66%. W trakcie przyjmowania przez chorą dazatynibu obserwowano pogłębiającą się niedokrwistość (minimalne stężenie Hb 10,3 g/dl), małopłytkowość (liczba PLT 57 G/l) i neutropenię (liczba neutrofilów 1,3 G/l), co stanowiło zdarzenie niepożądane 2. stopnia według *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*). Zmniejszenie dawki dazatynibu do 50 mg/dobę nie przyniosło ustąpienia cytopenii. Po wstrzymaniu leczenia i uzyskaniu wzrostu parametrów krwi obwodowej rozpoczęto leczenie bosutynibem, kolejnym TKI drugiej generacji, w dawce 500 mg/dobę oraz skierowano chorą i jej rodzeństwo na badania antygenów zgodności tkankowej (HLA, *human leukocyte antigen*) w celu identyfikacji dawcy macierzystych komórek krwiotwórczych do ewentualnego przeszczepienia allogenicznego (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*). Wśród rodzeństwa chorej nie było potencjalnego dawcy zgodnego w zakresie układu HLA. Po 2 tygodniach stosowania bosutynibu u pacjentki wystąpiła nasilona wysypka grudkowo-plamista zajmująca 18–27% powierzchni ciała, biegunka 2. stopnia według CTCAE oraz nudności i wymioty związane z przyjmowaniem leku. Zastosowane leczenie objawowe i zmniejszenie dawki bosutynibu do 200 mg/dobę pozwoliło na częściową kontrolę objawów, ale wykonana po 3 miesiącach ocena liczby transkryptu genu *BCR::ABL1* wykazała jej wzrost do 2,16%.

Ze względu na objawy nietolerancji i brak skuteczności zdecydowano o zmianie leczenia na TKI trzeciej generacji, ponownie wykonano badania w kierunku mutacji w obrębie domeny kinazowej (KD, *kinase domain*) *BCR-ABL1* i rozpoczęto poszukiwania niespokrewnionego dawcy. Nie stwierdzono mutacji w KD i po przeszukaniu rejestrów ponownie nie zidentyfikowano zgodnego dawcy do allo-HSCT. Od października 2021 roku chora przyjmowała ponatynib w zmniejszonej, z powodu przewidywanej toksyczności, dawce 30 mg/dobę, uzyskując po 2 miesiącach leczenia redukcję liczby transkryptu genu *BCR::ABL1* do

0,95%. W kolejnych 3 miesiącach leczenia dawką 30 mg obserwowano nudności i wymioty o zmiennym nasileniu, dobrze kontrolowane za pomocą leków, oraz objawy autoimmunologicznego zapalenia tarczycy wymagające leczenia glikokortykosteroidami — powikłanie leczenia ponatinibem opisywane w literaturze [2]. Wykonana po kolejnych 3 miesiącach ilościowa ocena transkryptu BCR::ABL1 wykazała wzrost jego liczby do 3,15%. Ze względu na niedostępność dawcy komórek krwiotwórczych oraz nieskuteczność i toksyczność zmniejszonej dawki ponatinibu wystosowano wniosek o finansowanie leczenia nowym allosterycznym TKI — asciminibem — w ramach programu ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL). Leczenie rozpoczęto w lutym 2022 roku, w standardowej dawce 40 mg 2 ×/dobę. Raportowana przez pacjentkę tolerancja leczenia była bardzo dobra; leczeniu nie towarzyszyły działania niepożądane, a objawy kliniczne i laboratoryjne zapalenia tarczycy ustąpiły w ciągu kilku tygodni. W wykonywanych co 3 miesiące oznaczeniach ilościowych liczby transkryptu genu BCR::ABL1 obserwowano stopniową jej redukcję: po 3 miesiącach wynosiła 0,30%, po 6 miesiącach — 0,101%, a po 9 miesiącach po raz pierwszy stwierdzono uzyskanie większej odpowiedzi molekularnej (MMR, *major molecular response*) z uzyskanym metodą RQ-PCR wynikiem 0,098% [IS].

Podczas ostatniej wizyty w październiku 2023 roku chora czuła się bardzo dobrze; nie zgłaszała nowych zdarzeń ani reakcji niepożądanych i deklarowała dobrą jakość życia jako osoba pracująca zawodowo i uprawiająca sport.

DYSKUSJA

Uzyskanie MMR w trakcie leczenia TKI jest czynnikiem prognostycznym długoletniego przeżycia [3]. Wystąpienie oporności na lek lub toksyczności wymagających odstawienia TKI może opóźnić lub uniemożliwić uzyskanie MMR. Mutacje KD są przyczyną 40–50% oporności na stosowane TKI [4], a identyfikacja rodzaju mutacji metodą sekwencjonowania pozwala na zmianę leczenia na TKI dający największą szansę uzyskania odpowiedzi. W przypadku opisywanej pacjentki, mimo przejawów oporności na imatynib, nilotinib, bosutinib i ponatinib, nie wykryto mutacji KD ABL i kolejne zmiany terapii były warunkowane dostępnością leków i spodziewanymi działaniami niepożądanymi. Obserwowane u opisywanej chorej powikłania skórne i związane z przewodem pokarmowym oraz mielosupresja występują stosunkowo często podczas stosowania

wszystkich TKI [5], natomiast zapalenie tarczycy, będące jednym z powodów odstawienia ponatinibu, to powikłanie stosunkowo rzadkie.

Zgodnie z zaleceniami ELN z 2020 roku w sytuacji braku optymalnej odpowiedzi na leczenie TKI drugiej generacji należy rozważyć wykonanie allo-HSCT i poszukać dawcy. Niestety, przeprowadzone poszukiwania dawcy rodzinnego i alternatywnego zakończyły się niepowodzeniem.

Dane z rzeczywistej praktyki klinicznej wskazują na skuteczność asciminibu w populacji pacjentów opornych i nietolerujących wcześniej stosowanych TKI, z MMR uzyskaną u 41% pacjentów oraz korzystny profil toksyczności, z wystąpieniem toksyczności hematologicznych 4. stopnia według CTCAE u około 10% pacjentów oraz niehematologicznych 3. i 4. stopnia u 12% pacjentów [6]. W opisywanym przypadku zastosowanie asciminibu pozwoliło na uzyskanie MMR, potwierdzając skuteczne hamowanie kinazy bcr/abl1 oraz dobrą tolerancję pozwalającą na stosunkowo długotrwałe stosowanie leku. Uzyskana dobra odpowiedź molekularna pozwala na podjęcie kolejnej próby dobrania zgodnego w układzie HLA dawcy do allo-HSCT.

Informacje dodatkowe

Konflikt interesów: Autor deklaruje brak konfliktu interesów.

Finansowanie: Artykuł zamówiony przez wydawcę.

PIŚMIENNICTWO

1. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020; 34: 966–984, doi: 10.1038/s41375-020-0776-2.
2. Palani R, Apperley JF, Reid A, et al. Thyroid function abnormalities associated with ponatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia. *Thyroid*. 2015; 25(6): 706–707, doi: 10.1089/thy.2014.0514, indexed in Pubmed: 25778107.
3. Hochhaus A, Larson R, Guilhot F, et al. Long-term outcomes of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2017; 376(10): 917–927, doi: 10.1056/nejmoa1609324.
4. Benjamin ES, Ravindra N, Rajamani BM, et al. Kinase domain mutation analysis by next generation sequencing detected additional mutations in chronic myeloid leukemia patients with suboptimal response to imatinib. *Leuk Lymphoma*. 2021; 62(6): 1528–1531, doi: 10.1080/10428194.2021.1872074, indexed in Pubmed: 33478278.
5. Lipton JH, Brümmendorf TH, Gambacorti-Passerini C, et al. Long-term safety review of tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia — what to look for when treatment-free remission is not an option. *Blood Rev*. 2022; 56: 100968, doi: 10.1016/j.blre.2022.100968, indexed in Pubmed: 35570071.
6. García-Gutiérrez V, Luna A, Alonso-Dominguez JM, et al. Safety and efficacy of asciminib treatment in chronic myeloid leukemia patients in real-life clinical practice. *Blood Cancer J*. 2021; 11(2): 16, doi: 10.1038/s41408-021-00420-8, indexed in Pubmed: 33563899.

Między skutecznością a toksycznością — wieloletnie leczenie przewlekłej białaczki szpikowej

Between effectiveness and toxicity: long-term treatment of chronic myeloid leukemia

Magdalena Kozioł

Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku, Uniwersytecki Szpital Kliniczny nr 1 w Lublinie

Adres do korespondencji:

Magdalena Kozioł
Klinika Hematoonkologii
i Transplantacji Szpiku
Uniwersytecki Szpital Kliniczny
nr 1 w Lublinie
ul. Staszica 11
20-081 Lublin
e-mail: magkoziol@op.pl

Hematologia — Edukacja
2023, tom 3, supl. D, D15–D18
Copyright © 2023 Via Medica
ISSN 2720–2240
e-ISSN 2720–4944

STRESZCZENIE

Przedstawiony przypadek stanowi opis niemal 30-letniej historii choroby pacjentki chorej na przewlekłą białaczkę szpikową (CML). Rozpoznanie choroby nastąpiło jeszcze przed erą leczenia inhibitorami kinaz tyrozynowych (TKI). Po krótkotrwałym leczeniu cytoredukcyjnym hydroksymocznikiem u pacjentki wykonano allogeniczną transplantację szpiku kostnego od dawcy rodzinnego. Po wieloletniej remisji doszło do nawrotu CML. Rozpoczęto leczenie pacjentki za pomocą kilku TKI, które było powikłane toksycznością hematologiczną.

Słowa kluczowe: asciminib, przewlekła białaczka szpikowa, toksyczność hematologiczna

ABSTRACT

The presented case describes the almost 30-year history of a patient with chronic myeloid leukemia (CML). The disease was diagnosed before the era of treatment with tyrosine kinase inhibitors (TKI). After short-term cytoreductive treatment with hydroxyurea, the patient underwent an allogeneic match-related sibling donor. After many years of remission, CML recurred. The patient was treated with several TKIs, which were complicated by hematological toxicity.

Keywords: asciminib, chronic myeloid leukemia, hematological toxicity

OPIS PRZYPADKU

Przedstawiono wieloletnią historię przewlekłej białaczki szpikowej (CML, *chronic myeloid leukemia*) u 65-letniej pacjentki. Leczenie za pomocą kilku inhibitorów kinaz tyrozynowych (TKI, *tyrosine kinase inhibitors*) było powikłane toksycznością hematologiczną, która uniemożliwiała stosowanie tych leków w należnych dawkach.

Rozpoznanie choroby ustalono w lipcu 1995 roku na podstawie badania histopatologicznego szpiku kostnego. Pacjentka miała wówczas 38 lat. W czasie rozpoznania w morfologii krwi stwierdzono leukocytozę (liczba krwinek białych [WBC, *white blood cell*] 178 G/l) z towarzyszącą niedokrwistością normocytarną (stężenie hemoglobiny [Hb] 9,9 g/dl), liczba płytek krwi (PLT, *platelets*) była wówczas prawidłowa. Rozmaz szpiku kostnego był bogatokomórkowy; układ granulocytarny stanowił łącznie 82% z dominacją granulocytów pałeczkowatych oraz segmentowanych. W badaniu cytogenetycznym potwierdzono obecność t(9;22). W badaniu ultrasonograficznych (USG) jamy brzusz-

nej opisano hepatomegalię oraz olbrzymią splenomegalię z rozmiarem śledziony przekraczającym możliwości pomiarowe ultrasonografu. Rozpoznano CML w pierwszej fazie przewlekłej (CP, *chronic phase* [CML-CP]) i rozpoczęto leczenie cytoredukcyjne hydroksymocznikiem w dawce 2 g/dobę, które kontynuowano do czerwca 1996 roku.

U siostry pacjentki wykonano typowanie ludzkich antygenów leukocytarnych (HLA, *human leukocyte antigens*). W badaniu wykazano pełną zgodność w zakresie HLA. Chorą zakwalifikowano do allogenicznego przeszczepienia szpiku kostnego (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*). W okresie poprzedzającym transplantację, w kwietniu 1996 roku, u pacjentki przeprowadzono radioterapię śledziony, uzyskując zmniejszenie jej rozmiaru do 16 cm. W czerwcu 1996 roku przeprowadzono HSCT. W leczeniu kondycjonującym u pacjentki zastosowano protokół mieloablacyjny oparty na busulfanie oraz cyklofosfamidzie. W profilaktyce choroby przeszczep przeciwko biorcy (GvHD, *graft-versus-host disease*) stosowano cyklosporynę, glikokortykosteroidy oraz metotreksat.

Mimo wdrożonego leczenia immunosupresyjnego w +47. dobie pojawiły się objawy ostrej postaci GvHD z zajęciem skóry. Po intensyfikacji leczenia immunosupresyjnego cyklosporyną oraz metyloprednizolonem uzyskano ustąpienie objawów GvHD. Po przeprowadzonym allo-HSCT pacjentka pozostawała w wieloletniej remisji choroby podstawowej.

W lutym 2016 roku, w związku z podejrzeniem nawrotu choroby podstawowej, pacjentkę skierowano ze szpitala rejonowego na oddział hematologiczny. W morfologii krwi stwierdzono leukocytozę (WBC 112 G/l) z przewagą neutrofilów (Neu 89,24 G/l) z towarzyszącą niedokrwistością normocytarną (stężenie Hb 10,4 g/dl). Liczba PLT pozostawała prawidłowa (281 G/l). W badaniach cytologicznym oraz cytogenetycznym szpiku kostnego potwierdzono nawrót CML-CP. W badaniu wykonanym techniką fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, *fluorescent in situ hybridization*) stwierdzono obecność translokacji t(9;22)(q34;q11.2) w 91% analizowanych jąder interfazowych. Wskaźnik Sokala wynosił 0,472. U pacjentki nie zdiagnozowano żadnych chorób towarzyszących.

Leczenie nawrotu rozpoczęto od imatynibu w dawce początkowej 400 mg/dobę. W niespełna 2 miesiące od rozpoczęcia leczenia stwierdzono toksyczność hematologiczną w postaci niedokrwistości 1. stopnia według *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE), małopłytkowości 2. stopnia oraz neutropenii 4. stopnia. Wykluczono fazę akceleracji (AP, *acceleration phase*) oraz fazę kryzy blastycznej (BP, *blastic phase*). Leczenie kilkakrotnie przerywano, a dawki leku musiano zmniejszać w związku z małopłytkowością 4. stopnia według CTCAE wymagającą transfuzji koncentratu krwinek płytkowych (KKP). Po 3 miesiącach leczenia imatynibem liczba transkryptu BCR::ABL1 wyrażona w skali międzynarodowej (IS, *International Scale*) wyniosła 2,35%. Po 6 miesiącach liczba ta wzrosła do 2,95% przy nieakceptowalnej toksyczności hematologicznej.

Wykluczono obecność mutacji w domenie kinazowej genu BCR::ABL1, a następnie przerwano leczenie imatynibem na 2 tygodnie ze względu na neutropenię 4. stopnia według CTCAE. Po normalizacji parametrów morfologii krwi rozpoczęto leczenie drugiej linii dazatynibem w dawce 100 mg/dobę. Ponownie obserwowano toksyczność hematologiczną bez innych działań niepożądanych. Powtarzały się epizody neutropenii oraz małopłytkowości 4. stopnia według CTCAE. W porównaniu z leczeniem imatynibem częstość cytopenii była większa, a czas trwania cytopenii był dłuższy i wymagały transfuzji KKP. Doprowadziło to do początkowego zmniejszenia dawki do 50 mg/dobę, a następnie 20 mg/dobę. Leczenie kilkakrotnie przerywano, a pacjentka wymagała transfuzji KKP. Najniższą liczbę transkryptu BCR::ABL1 w trakcie leczenia dazatynibem stwierdzono w kwietniu 2017 roku i wynosiła 2,51% w skali międzynarodowej (IS, *International Scale*). W październiku 2017 roku nastąpił kolejny znaczny wzrost liczby kopii genu BCR::ABL1 do 20,4% [IS] z utrzymywaniem się neutropenii 4. stopnia i małopłytkowości 3. stopnia według CTCAE.

Ponownie wykluczono obecność mutacji genu ABL1 oraz AP i BP. W październiku 2017 roku rozpoczęto terapię nilotynibem. Ze względu na neutropenię i małopłytkowość 3. stopnia wg CTCAE leczenie rozpoczęto w zmniejszonej dawce — 400 mg/dobę. W przypadku nilotynibu nie udało się stosować zalecanej dawki 2 × 400 mg w żadnym momencie trwania terapii. Dawki, które mogły być stosowane bez konieczności transfuzji preparatów krwiopochodnych, oscylowały w zakresie 200–600 mg/dobę. Po zwiększeniu dawki obserwowano przejściowy spadek liczby transkryptu BCR::ABL1, po czym ponownie dochodziło do nieakceptowalnej toksyczności hematologicznej. W trakcie leczenia nilotynibem u pacjentki nadal nie uzyskano większej odpowiedzi molekularnej (MMR, *major molecular response*). Najmniejsza liczba kopii genu BCR::ABL1 wyniosła 5,07% [IS].

W związku z nawracającą małopłytkowością i neutropenią przeprowadzono pełną diagnostykę hematologiczną. Rozmaz szpiku kostnego był ubogokomórkowy, mieloblasty stanowiły 1%, a megakariocyty odszczepiały płytki. W układach czerwono krwinkowym i granulocytarnym stwierdzono obecność pojedynczych komórek z cechami dysplazji. W badaniu cytogenetycznym poza obecnością wzajemnej translokacji chromosomowej t(9;22) w 60% metafaz nie wykazano innych nieprawidłowości. W badaniu histopatologicznym szpik zajmował 10–25% powierzchni jamki. W materiale nie stwierdzono cech CML, uwidocznił natomiast cechy dysplazji.

W październiku 2022 roku, zważywszy na nieosiągnięcie MMR oraz małopłytkowość utrzymującą się w stopniu 3. według CTCAE mimo zmniejszenia dawki nilotynibu, konieczna była zmiana leczenia. Pacjentka nie wyraziła zgody na ponowną kwalifikację do allo-HSCT.

Zgodnie z zapisami obowiązującego wówczas w Polsce programu lekowego przy niepowodzeniu leczenia ponatynibem pacjentka mogłaby być leczona wyłącznie hydroksykarbamidem lub imatynibem. Ze względu na dotychczasową miętoksyczność nie zdecydowano o leczeniu dostępnym wówczas w programie lekowym inhibitorem trzeciej generacji. W związku z tym 11 października 2022 roku rozpoczęto leczenie kolejnym inhibitorem drugiej generacji — bosutynibem. Ze względu na brak MMR oraz wysokie ryzyko akceleracji związane z opornością choroby pacjentka otrzymała początkowo dawkę 500 mg bosutynibu na dobę. Liczba PLT pozostawała stabilna w zakresie 20–40 G/l. Nie występowały żadne objawy skazy krwotocznej. W pierwszym tygodniu terapii wystąpiła biegunka, która ustąpiła po 3 dniach leczenia objawowego. Po 8 tygodniach leczenia z powodu małopłytkowości 4. stopnia według CTCAE dawkę leku zmniejszono do 400 mg/dobę. W ocenie molekularnej po 3 miesiącach leczenia, w styczniu 2023 roku, doszło do wzrostu liczby kopii transkryptu BCR::ABL1 z 15,89% do 21,18% [IS]. Nadal nie wykrywano mutacji w domenie kinazowej ABL1, które mogłyby powodować oporność na którykolwiek TKI.

20 lutego 2023 roku uzyskano zgodę na wdrożenie leczenia asciminibem w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL). Podobnie jak przy poprzednich liniach leczenia w doborze dawki uwzględniono fakt, że nie udało się uzyskać właściwej kontroli nad chorobą, co mogło się przekładać na utrzymującą się małopłytkowość. Rozpoczęto leczenie w dawce początkowej 2×40 mg/dobę z uwzględnieniem konieczności częstej kontroli parametrów morfologii krwi. Pacjentkę poinformowano o konieczności ścisłego monitorowania stanu ogólnego pod kątem wystąpienia skazy krwotocznej lub jawnego krwawienia. Liczba PLT w chwili rozpoczęcia leczenia asciminibem wynosiła 37 G/l. 6 marca 2023 roku u pacjentki wykryto infekcję koronawirusem zespołu ostrej niewydolności oddechowej 2 (SARS-CoV-2, *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*). Ze względu na zmiany zapalne płuc w wykonanym zdjęciu rentgenowskim klatki piersiowej pacjentkę hospitalizowano na oddziale chorób zakaźnych. W ramach leczenia infekcji SARS-CoV-2 otrzymała remdesiwir z dobrą tolerancją oraz efektem terapeutycznym. Leczenie asciminibem utrzymano w trakcie infekcji, ponieważ nie stwierdza się interakcji między tymi lekami. Nie odnotowano zmniejszenia liczby PLT, a wręcz przeciwnie — przejściowy wzrost do maksymalnie 67 G/l.

W kolejnych ocenach morfologii krwi wykonywanych początkowo co 2 tygodnie liczba PLT nieznacznie wzrastała. Po 3 miesiącach leczenia asciminibem liczba transkryptu genu *BCR::ABL1* zmniejszyła się z 21,18% do 8,38% [IS]. Po 6 miesiącach liczba ta ustabilizowała się na poziomie 8% [IS]. Pacjentka nie wymagała zmniejszenia dawki leku w trakcie dotychczasowej terapii; liczba PLT waha się w granicach 50–60 G/l. Liczba leukocytów oraz stężenie Hb pozostają w zakresie normy. U pacjentki nie występują działania niepożądane leczenia. Po 9 miesiącach terapii asciminibem liczba transkryptu wyniosła 5,09%.

Warto podkreślić, że asciminib jest jedynym TKI, który u tej pacjentki nie wymagał zmniejszenia dawki ani przerw w leczeniu. W trakcie terapii liczba PLT nie tylko nie obniża się, ale stopniowo wzrasta.

DYSKUSJA

Przewlekła białaczka szpikowa jest chorobą heterogenną zarówno w odniesieniu do objawów, jak i przebiegu klinicznego oraz odpowiedzi na leczenie. Leczenie przed wprowadzeniem TKI obejmowało między innymi busulfan, hydroksymocznik i interferon alfa w monoterapii lub w skojarzeniu z arabinozydem cytozyny. Leki te jednak nie zapobiegały ewolucji do fazy akceleracji oraz kryzy blastycznej. Kolejne zalecenia obejmowały wykonywanie allo-HSCT u pacjentów kwalifikujących się do tej procedury oraz mających zgodnego dawcę szpiku [1].

Przełom w terapii CML był możliwy dzięki zaprojektowaniu odpowiednich TKI.

W leczeniu CML są obecnie dostępne trzy generacje TKI: pierwsza generacja — imatynib, druga generacja —

dazatynib, nilotynib, bosutynib, trzecia generacja — ponatynib oraz inhibitor o odmiennym mechanizmie działania (STAMP, *specifically targeting the ABL myristoyl pocket inhibitor*) — asciminib — inhibitor allosteryczny, którego celem jest kieszeń mirystoilowa kinazy bcr/abl1. Jest aktywny wobec szeregu mutacji w miejscu katalitycznym, które warunkują oporność na konwencjonalne TKI [2].

Stosowanie TKI jest obciążone ryzykiem rozwoju działań niepożądanych. Profil toksyczności jest odmienny dla każdego TKI — poniżej wymieniono najbardziej charakterystyczne działania niepożądane. Imatynib najczęściej powoduje obrzęki obwodowe, nilotynib wpływa niekorzystnie na metabolizm lipidów oraz może prowadzić do rozwoju choroby okluzyjnej tętnic obwodowych, dazatynib powoduje wystąpienie płynu w jamie opłucnej i nadciśnienie płucne, bosutynib — biegunki, a ponatynib wywołuje tętnicze i żyłne powikłania zakrzepowe [3]. W przypadku asciminibu opisywano zapalenie trzustki [4].

Stosowanie każdego z TKI wiąże się z występowaniem mielotoksyczności. Z różną częstością obserwuje się niedokrwistość, małopłytkowość i neutropenię. W dotychczasowych analizach wykazano, że najczęściej toksyczność hematologiczna występuje w przypadku stosowania dazatynibu. Każda z cytopenii, tj. niedokrwistość, małopłytkowość i neutropenia, pojawiała się u ponad 50% pacjentów. Najrzadziej toksyczność hematologiczna dotyczy pacjentów leczonych nilotynibem: niedokrwistość występuje u około 11%, neutropenia — u 14%, a małopłytkowość — u około 22% chorych. Małopłytkowość jest również istotnym działaniem niepożądanym u chorych leczonych ponatynibem i dotyczy nawet 46% pacjentów. W przypadku asciminibu małopłytkowość występuje u średnio 17% pacjentów, niedokrwistość — u 12%, a neutropenia — u około 6% chorych i stanowią one odpowiednio drugie, trzecie i szóste pod względem częstości działanie niepożądane [4–6].

Wymienione działania niepożądane dość często przyczyniają się do konieczności zmniejszenia dawki TKI, czasowych przerw w leczeniu, a w przypadku nieakceptowalnych toksyczności — przerwania leczenia danym inhibitorem.

Cytopenie występują najczęściej w pierwszych tygodniach leczenia TKI i często mogą prowadzić do zmniejszenia dawki. Suboptymalne dawkowanie TKI w kolejnych liniach leczenia może pogorszyć rokowanie co do uzyskania adekwatnej odpowiedzi na leczenie. U pacjentów z cytopeniami zaleca się leczenie wspomagające czynnikami wzrostu lub czasowe wsparcie transfuzjami preparatów krwiopochodnych w celu utrzymania zalecanej dawki leku [7].

Wiadomo, że u pacjentów z CML-CP opornych na dwa lub więcej TKI skuteczne opcje terapeutyczne pozwalające na uzyskanie MMR są ograniczone. Jest to grupa chorych szczególnie narażona na ryzyko progresji do BP.

Wybór kolejnych linii leczenia w przypadku występowania toksyczności hematologicznej oraz braku MMR jest problematyczny. W leczeniu opisanej pacjentki przez lata

musiano uwzględniać zalecenia dotyczące optymalnej terapii oraz możliwości terapeutyczne zmieniające się w ramach programu lekowego. Decyzja odnośnie do wyboru między ponatynibem a asciminibem była dość trudna. W świetle dostępnych danych, wskazujących na konieczność stosowania większej dawki początkowej ponatynibu w celu uzyskania odpowiedzi molekularnej, obawy budził wyższy odsetek nietolerancji i toksyczności leczenia ponatynibem niż w przypadku stosowaniu asciminibu [8]. Dodatkowym czynnikiem przemawiającym za wyborem asciminibu był inny mechanizm działania leku niż dotychczas stosowanych TKI. Do tej pory parametry morfologii krwi u opisanej pacjentki są zadowalające, a uzyskana odpowiedź molekularna stopniowo się pogłębia.

Informacje dodatkowe

Konflikt interesów: Gratyfikacja od firmy Novartis za przygotowanie i wygłoszenie wykładu.

Finansowanie: Artykuł zamówiony przez wydawcę.

PIŚMIENNICTWO

1. Uzunel M, Mattsson J, Brune M, et al. Kinetics of minimal residual disease and chimerism in patients with chronic myeloid leukemia after nonmyeloablative conditioning and allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2003; 101(2): 469–472, doi: 10.1182/blood-2002-02-0571, indexed in Pubmed: 12393598.
2. Deeks ED. Asciminib: first approval. *Drugs*. 2022; 82(2): 219–226, doi: 10.1007/s40265-021-01662-3, indexed in Pubmed: 35041175.
3. Caldemeyer L, Dugan M, Edwards J, et al. Long-term side effects of tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia. *Curr Hematol Malig Rep*. 2016; 11(2):71–79, doi:10.1007/s11899-016-0309-2, indexed in Pubmed: 26922746.
4. Pérez-Lamas L, Luna A, Boque C, et al. Toxicity of asciminib in real clinical practice: analysis of side effects and cross-toxicity with tyrosine kinase inhibitors. *Cancers (Basel)*. 2023; 15(4), doi: 10.3390/cancers15041045, indexed in Pubmed: 36831388.
5. Kronick O, Chen X, Mehra N, et al. Hematological adverse events with tyrosine kinase inhibitors for chronic myeloid leukemia: a systematic review with meta-analysis. *Cancers (Basel)*. 2023; 15(17), doi: 10.3390/cancers15174354, indexed in Pubmed: 37686630.
6. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. *Blood*. 2018; 132(4): 393–404, doi: 10.1182/blood-2016-09-739086, indexed in Pubmed: 29567798.
7. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020; 34(4): 966–984, doi: 10.1038/s41375-020-0776-2, indexed in Pubmed: 32127639.
8. Hughes TP, Shanmuganathan N. Management of TKI-resistant chronic phase CML. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2022; 2022(1): 129–137, doi: 10.1182/hematology.2022000328, indexed in Pubmed: 36485117.

Asciminib — ostatnia szansa na uzyskanie długotrwałej odpowiedzi molekularnej u młodej pacjentki z przewlekłą białaczką szpikową

Asciminib: the last chance for a long-term molecular response in a young patient with chronic myeloid leukemia

Adrianna Spalek , Grażyna Bober, Grzegorz Helbig

Oddział Hematologii i Transplantacji Szpiku, Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Adres do korespondencji:

Adrianna Spalek
Oddział Hematologii
i Transplantacji Szpiku
Wydział Nauk Medycznych
w Katowicach
Śląski Uniwersytet Medyczny
w Katowicach
ul. Dąbrowskiego 25
40-032 Katowice
tel. 32 259 12 81
e-mail: adrianna.spalek@gmail.com

Hematologia — Edukacja
2023, tom 3, supl. D, D19–D22
Copyright © 2023 Via Medica
ISSN 2720–2240
e-ISSN 2720–4944

STRESZCZENIE

Mimo dużej skuteczności inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI) *ABL1* bcr/abl1 w leczeniu fazy przewlekłej przewlekłej białaczki szpikowej (CML-CP) około 15% chorych doświadcza niepowodzenia terapii lub nietolerancji leków z tej grupy.

W niniejszym opisie przypadku przedstawiono niekorzystny przebieg CML u 27-letniej pacjentki zdiagnozowanej w 2020 roku, u której stosowane wcześniej TKI (imatinib, nilotinib i ponatinib) nie przyniosły długotrwałej oczekiwanej odpowiedzi molekularnej. W związku z licznymi obciążeniami towarzyszącymi (otyłość olbrzymia, zespół metaboliczny, zaburzenia lękowe) chora nie kwalifikuje się do procedury allogenicznego przeszczepienia komórek macierzystych. Leczenie asciminibem — nowym wysoko specyficznym allosterycznym inhibitorem kinazy *ABL1* bcr/abl1 — kontynuuje od 7 miesięcy z dobrą tolerancją i głęboką odpowiedzią molekularną.

Słowa kluczowe: asciminib, inhibitory kinaz tyrozynowych (TKI), oporność, przewlekła białaczka szpikowa

ABSTRACT

Despite the high efficacy of *ABL1* bcr/abl1 tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in the treatment of the chronic phase of chronic myeloid leukemia (CML-CP), about 15% of the patients experience treatment failure or intolerance to TKIs.

This case report shows an unfavorable *ABL1* bcr/abl1 course of CML in a 27-year-old patient diagnosed in 2020, in whom previously used TKIs (imatinib, nilotinib, and ponatinib) have failed. Due to numerous comorbidities such as morbid obesity, metabolic syndrome, and anxiety disorders, the patient was found to be ineligible for an allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Therefore, she received asciminib, a new highly specific allosteric *ABL1* kinase inhibitor. The treatment has been continued for 7 months now with good tolerance and deep molecular response.

Keywords: asciminib, chronic myeloid leukemia, resistance, tyrosine kinase inhibitors (TKI)

WPROWADZENIE

Rejestracja imatinibu, inhibitora kinazy tyrozynowej (TKI, *tyrosine kinase inhibitor*) *ABL1* bcr/abl1 pierwszej generacji, w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej (CML, *chronic myeloid leukemia*) do dziś stanowi jeden z największych przełomów w światowej hematologii, a także dała po-

czątek nowej erze leków celowanych molekularnie. W ostatnich dwóch dekadach byliśmy świadkami pojawienia się nowych, silniejszych od imatinibu TKI drugiej (dazatinib, nilotinib, bosutinib) oraz trzeciej generacji (ponatinib). Niestety, mimo wysokiej skuteczności leków z tej grupy 10–15% chorych nie uzyskuje optymalnej odpowiedzi molekularnej lub występuje u nich toksyczność

uniemożliwiająca kontynuację leczenia [1]. Odpowiedzią na potrzeby tej grupy pacjentów ma być asciminib — TKI zarejestrowany w Europie w leczeniu CML w fazie przewlekłej (CP, *chronic phase* [CML-CP]) po nieskuteczności i/lub nietolerancji co najmniej dwóch stosowanych wcześniej leków z tej grupy [2].

Poniżej zaprezentowano przypadek młodej chorej poddanej terapii asciminibem w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL) po nieskuteczności stosowanych wcześniej trzech TKI.

OPIS PRZYPADKU

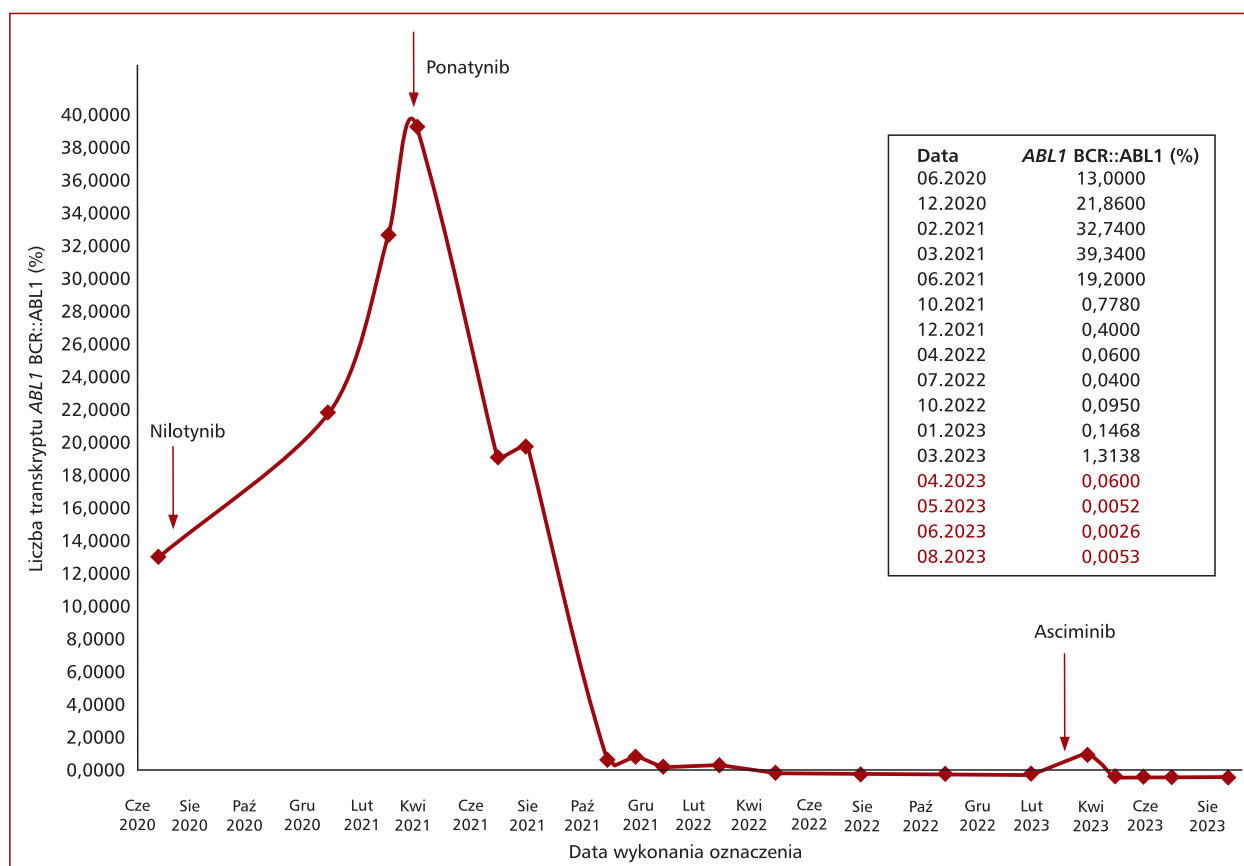
Pacjentka w wieku 27 lat została przyjęta na oddział hematologii w lutym 2020 roku w celu pogłębienia diagnostyki leukocytozy i splenomegalii. W wywiadzie od kilku tygodni zgłaszała uczucie pełności w jamie brzusznej oraz stany podgorączkowe i poty nocne. W morfologii krwi stwierdzono hiperleukocytozę (WBC, *white blood cell*) wynoszącą 388 G/l i niedokrwistość mikrocytową ze stężeniem hemoglobiny (Hb) równym 8 g/dl. Liczba płytek krwi (PLT, *platelets*) wynosiła 355 G/l. W leukogramie wykazano przesunięcie w lewo do mieloblastu (9%); obecne były także: promielocyty (17%), mielocyty (5%), metamielocyty (10%), granulocyty pałeczkowe (13%), neutrofile (28%), eozynofile (2%), monocyty (8%), limfocyty (4%) i erytroblasty (2%); bazofile stanowiły 2% komórek. W badaniach dodatkowych uwagę zwracały hiperurykemia oraz zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej ([LDH, *lactate dehydrogenase*] 1016 j.m./l). W badaniu ultrasonograficznym (USG) jamy brzusznej stwierdzono hepatomegalię 170 mm oraz znaczną splenomegalię — 230 × 170 mm. W ocenie cytologicznej aspiratów szpiku obraz był bogatokomórkowy z widoczną dominacją układu granulocytarnego, regresją w układzie erytroidalnym oraz obecnością blastów do 5%. W badaniu cytogenetycznym fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, *fluorescence in situ hybridization*) potwierdzono obecność chromosomu *Philadelphia* (Ph) w 100% metafaz, w badaniu molekularnym wykryto transkrypt genu *ABL1 BCR::ABL1* typu b3a2, natomiast w ocenie cytogenetycznej kariotypu nie stwierdzono dodatkowych zaburzeń cytogenetycznych. U chorej rozpoznano CML-CP z długoterminowym wskaźnikiem przeżycia (ELTS, *EUTOS long-term survival score*) wynoszącym 3,22, kwalifikującym pacjentkę do grupy wysokiego ryzyka.

Do leczenia włączono imatynib w dawce 400 mg/dobę. Po 3 miesiącach terapii chora nie uzyskała wczesnej odpowiedzi molekularnej, a liczba transkryptu genu *BCR::ABL1* w skali międzynarodowej (IS, *International Scale*) wynosiła 13%. Śledzona w wykonanym kontrolnym USG nie uległa zmniejszeniu. Ponadto chora zgłaszała objawy nietolerancji imatynibu — obrzęki wokół oczu, obrzęki obwodowe oraz uporczywe nudności i wymioty. Z powodu utrzymującej się niedokrwistości (stężenie Hb 7,7 g/dl) wymagała transfuzji preparatów krwinek czerwonych. W związku ze złą tolerancją leku oraz niepowodzeniem terapii (po 5 mies.

liczba transkryptu *ABL1 BCR::ABL1* [IS] = 14,5%) w lipcu 2020 roku włączono TKI drugiej generacji — nilotinib w dawce 600 mg/dobę. W kolejnych 5 miesiącach leczenia obserwowano dalsze narastanie liczby transkryptu *ABL1 BCR::ABL1* (w grudniu 2020 r. *ABL1* wyniosła 21,86%, a w marcu 2021 r. — 39,34%) oraz leukocytozy we krwi obwodowej (maksymalnie do 43 G/l). Wykluczono obecność mutacji punktowych w domenie *ABL1*. W marcu 2021 roku do leczenia włączono inhibitor TKI trzeciej generacji — ponatynib. Ze względu na otyłość olbrzymią, hipercholesterolemię oraz dodatni wywiad rodzinny w kierunku choroby zakrzepowej stosowano dawkę 30 mg/dobę. W trakcie leczenia u chorej wystąpiły nasilone zaburzenia lękowe i epizody depresyjne wymagające leczenia psychiatrycznego. Po 12 miesiącach stosowania ponatynibu uzyskano redukcję liczby transkryptu *ABL1 BCR::ABL1* [IS] do 0,06% oraz zmniejszenie wymiarów śledzony do 140 × 77 mm w badaniu USG. Ze względu na wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe zdecydowano o ograniczeniu dawki ponatynibu do 15 mg/dobę, której podawanie kontynuowano przez kolejne 9 miesięcy z dobrym efektem. W styczniu 2023 roku u pacjentki wystąpiły objawy nietolerancji leku — nasilona senność, zmęczenie oraz okresowe wzrosty wartości ciśnienia tętniczego, wymagające hospitalizacji na oddziale kardiologii i nefrologii. Dodatkowo w tym okresie chora utraciła optymalną odpowiedź na leczenie (wzrost liczby transkryptu *ABL1 BCR::ABL1* [IS] do 0,1468%, a następnie do 1,3138% w marcu 2023 r.). W związku z kolejną progresją molekularną wystąpiono z wnioskiem o asciminib w ramach RDTL. Asciminib włączono do leczenia w marcu 2023 roku w dawce 40 mg 2 ×/dobę. W trakcie leczenia po raz pierwszy od momentu rozpoznania choroby uzyskano głęboką odpowiedź molekularną (DMR, *deep molecular response*) z liczbą transkryptu *ABL1 BCR::ABL1* [IS] poniżej 0,01%, która utrzymuje się do chwili publikacji niniejszego opisu przypadku. Chora kontynuuje leczenie asciminibem z dobrą tolerancją, bez toksyczności hematologicznej i narządowej. Okresowo wymaga substytucji preparatów żelaza w związku z utrzymującą się łagodną niedokrwistością mikrocytową. Zmiany liczby transkryptu *ABL1 BCR::ABL1* od momentu diagnozy zaprezentowano na rycinie 1.

DYSKUSJA

Problem oporności i/lub nietolerancji imatynibu u chorych na CML-CP dotyczy nawet do 50% pacjentów [3]. Oporność na TKI drugiej i trzeciej generacji znacząco pogarsza rokowanie, a odsetki odpowiedzi maleją wraz z każdą kolejną linią leczenia [4]. Za główną przyczynę oporności na TKI uważa się obecność określonych mutacji punktowych w domenie kinazy *ABL1 bcr/abl1*, które zmniejszają powinowactwo wiązania do niej leku [5]. Zdarzają się także pacjenci, jak opisana chora, u których nie dochodzi do wykrycia wspomnianej wyżej mutacji. Istnieje teoria, że w tej grupie pacjentów oporność na TKI rozwija się na podłożu reakty-



Rycina 1. Kinetyka zmian liczby transkryptu *ABL1 BCR::ABL1* w trakcie leczenia różnymi inhibitorami kinaz tyrozynowych

wacji szlaków sygnałowych poniżej *ABL1 BCR::ABL1*, w tym *MAPK*, *PI3K*, *SRC* i *JAK/STAT*, mimo skutecznego zahamowania *BCR/ABL1* [6, 7]. Do tej pory to ponatynib stosowany w dawce 45 mg/dobę był lekiem z wyboru dla chorych nieuzyskujących optymalnej odpowiedzi molekularnej w trakcie leczenia TKI drugiej generacji oraz dla chorych z obecnością mutacji *T315I*. Mimo wysokiej skuteczności u istotnej części chorych terapia ta bywa jednak powikłana poważnymi epizodami zakrzepowymi [8].

W 2021 roku amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, *Food And Drug Administration*) zarejestrowała asciminib w leczeniu chorych na CML, którzy otrzymali wcześniej co najmniej dwie linie leczenia. Swoją skuteczność kliniczną udowodnił w badaniu klinicznym III fazy ASCEMBL, wykazując przewagę nad bosutynibem zarówno w zakresie odsetka uzyskanych większych odpowiedzi molekularnych (MMR, *major molecular response*) (25,5% vs. 13,2%), jak i korzystniejszego profilu bezpieczeństwa [9]. W przeciwieństwie do konwencjonalnych TKI nie konkuruje on z adenosyno-5'-trifosforanem (ATP, *adenosine 5'-triphosphate*) o przyłączenie się do domeny kinazowej *ABL1*, a selektywnie wiąże się z jej kieszonką mirystoilową, prowadząc do jej konformacyjnej inaktywacji i zahamowania aktywności (inhibitor STAMP [*specifically targeting the ABL1 myristoyl pocket*]) [2].

Patofizjologia niehematologicznej toksyczności TKI pierwszej, drugiej i trzeciej generacji nie jest w pełni poznana, ale jest przypisywana ich działaniu *off target*. Poza wspólnym punktem uchwytu dla tych leków, jakim jest kinaza *bcr/abl1*, każdy z nich wykazuje odmienne narządowe działania niepożądane poprzez blokadę różnych, dodatkowych ścieżek sygnałowych. Przykładowo, występowanie obrzęków obwodowych w trakcie leczenia imatynibem wiąże się z inhibicją receptora dla płytkowego czynnika wzrostu beta (PDGFRβ, *platelet-derived growth factor receptor beta*), za hiperglikemię w trakcie przyjmowania nilotynibu odpowiadają interakcje między PDGFR, c-kit i transporterami dla glukozy, a za przyczynę uszkodzenia naczyń podczas terapii nilotynibem uważa się nadmierną aktywację receptora transbłonowego Notch-1 [10, 11].

Asciminib, w związku z niewielką liczbą innych kinaz tyrozynowych zawierających kieszenie mirystoilowe, jest lekiem o dużo większej swoistości niż konwencjonalne TKI, a w związku z tym wykazuje korzystniejszy profil ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Opisywane toksyczności asciminibu pod postacią zapalenia trzustki dotyczą znikomego odsetka chorych i najpewniej są związane z jego aktywnością przeciwko blisko spokrewnionej kinazie *abl2* [12, 13].

Dla opisanej chorej asciminib okazał się skuteczną opcją terapeutyczną, najpewniej w związku ze swoim odmiennym od pozostałych TKI mechanizmem działania. Choć u tej pacjentki nie wykryto żadnej z typowych mutacji w domenie *ABL1*, to nie można zapominać o mutacjach złożonych odpowiedzialnych za prawie całkowitą oporność na TKI (w tym ponatynib), wykrywalnych jedynie w badaniu sekwencjonowania nowej generacji (NGS, *next generation sequencing*) [14].

Kwestią dyskusyjną może się wydawać brak kwalifikacji pacjentki do procedury allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*). Biorąc pod uwagę wiek chorej oraz oporność na zastosowane wcześniej trzy linie leczenia, byłaby ona potencjalną kandydatką do procedury przeszczepowej. Uwzględniając jednak liczne obciążenia, pod postacią otyłości olbrzymiej ze wskaźnikiem masy ciała (BMI, *body mass index*) wynoszącym 48 kg/m², zespołu metabolicznego i zaburzeń lękowo-depresyjnych wymagających polifarmakoterapii, oraz wolę pacjentki obecnie od przeszczepienia odstąpiono. Nie należy jednak zapominać, że allo-HSCT pozostaje aktualną opcją terapeutyczną, którą należy rozważyć u chorych w CP po nieskuteczności co najmniej dwóch wcześniejszych linii leczenia z zastosowaniem TKI, u chorych z długotrwałymi cytopeniami związanymi z przyjmowaniem TKI bez optymalnej odpowiedzi na leczenie oraz obowiązkowo u pacjentów, u których udało się przywrócić CP po stadium kryzy blastycznej (BP, *blastic phase*) [15].

Przedstawiony przypadek młodej pacjentki ukazuje niekorzystny przebieg CML z niemożnością uzyskania długotrwałej DMR, czemu towarzyszyły liczne działania niepożądane w trakcie leczenia. Po nieskuteczności leczenia trzema wcześniejszymi TKI (w tym ponatynibem) asciminib pozostaje dla niej lekiem „ostatniej szansy” na przełamanie oporności.

Informacje dodatkowe

Konflikt interesów: AS, GH — honoraria za wykłady od firmy Novartis. GB — brak konfliktu interesów.

Finansowanie: Artykuł zamówiony przez wydawcę.

PIŚMIENNICTWO

- Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020; 34(4): 966–984, doi: 10.1038/s41375-020-0776-2, indexed in Pubmed: 32127639.
- Deeks ED. Asciminib: first approval. *Drugs*. 2022; 82(2): 219–226, doi: 10.1007/s40265-021-01662-3, indexed in Pubmed: 35041175.
- Hehlmann R. Chronic myeloid leukemia in 2020. *Hemasphere*. 2020; 4(5): e468, doi: 10.1097/HS9.0000000000000468, indexed in Pubmed: 33134861.
- Cortes J, Lang F. Third-line therapy for chronic myeloid leukemia: current status and future directions. *J Hematol Oncol*. 2021; 14(1): 44, doi: 10.1186/s13045-021-01055-9, indexed in Pubmed: 33736651.
- Braun TP, Eide CA, Druker BJ. Response and resistance to BCR-ABL1-targeted therapies. *Cancer Cell*. 2020; 37(4): 530–542, doi: 10.1016/j.ccell.2020.03.006, indexed in Pubmed: 32289275.
- Burchert A, Wang Y, Cai D, et al. Compensatory PI3-kinase/Akt/mTOR activation regulates imatinib resistance development. *Leukemia*. 2005; 19(10): 1774–1782, doi: 10.1038/sj.leu.2403898, indexed in Pubmed: 16136169.
- Packer LM, Rana S, Hayward R, et al. Nilotinib and MEK inhibitors induce synthetic lethality through paradoxical activation of RAF in drug-resistant chronic myeloid leukemia. *Cancer Cell*. 2011; 20(6): 715–727, doi: 10.1016/j.ccr.2011.11.004, indexed in Pubmed: 22169110.
- Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. *Blood*. 2018; 132(4): 393–404, doi: 10.1182/blood-2016-09-739086, indexed in Pubmed: 29567798.
- Réa D, Mauro MJ, Boquimpani C, et al. A phase 3, open-label, randomized study of asciminib, a STAMP inhibitor, vs bosutinib in CML after 2 or more prior TKIs. *Blood*. 2021; 138(21): 2031–2041, doi: 10.1182/blood.2020009984, indexed in Pubmed: 34407542.
- Deininger MW, Manley P. What do kinase inhibition profiles tell us about tyrosine kinase inhibitors used for the treatment of CML? *Leuk Res*. 2012; 36(3): 253–261, doi: 10.1016/j.leukres.2011.09.018, indexed in Pubmed: 21996558.
- Madonna R, Pieragostino D, Cufaro MC, et al. Ponatinib induces vascular toxicity through the Notch-1 signaling pathway. *J Clin Med*. 2020; 9(3), doi: 10.3390/jcm9030820, indexed in Pubmed: 32197359.
- Hughes TP, Mauro MJ, Cortes JE, et al. Asciminib in chronic myeloid leukemia after ABL kinase inhibitor failure. *N Engl J Med*. 2019; 381(24): 2315–2326, doi: 10.1056/NEJMoa1902328, indexed in Pubmed: 31826340.
- Shanmuganathan N, Hughes TP. Asciminib for chronic myeloid leukaemia: next questions. *Br J Haematol*. 2022; 199(3): 322–331, doi: 10.1111/bjh.18323, indexed in Pubmed: 35729850.
- Zabriskie MS, Eide CA, Tantravahi SK, et al. BCR-ABL1 compound mutations combining key kinase domain positions confer clinical resistance to ponatinib in Ph chromosome-positive leukemia. *Cancer Cell*. 2014; 26(3): 428–442, doi: 10.1016/j.ccr.2014.07.006, indexed in Pubmed: 25132497.
- Snowden JA, Sánchez-Ortega I, Corbacioglu S, et al. European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Indications for haematopoietic cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2022. *Bone Marrow Transplant*. 2022; 57(8): 1217–1239, doi: 10.1038/s41409-022-01691-w, indexed in Pubmed: 35589997.

