

Contents lists available at [ScienceDirect](#)**Acta Haematologica Polonica**journal homepage: www.elsevier.com/locate/achaem**Praca oryginalna/Original research article**

Retrospektywna analiza skuteczności nilotinibu i dazatinibu w drugiej linii terapii przewlekłej białaczki szpikowej w polskich ośrodkach hematologicznych



Retrospective analysis of nilotinib and dasatinib efficacy in second line treatment of chronic myeloid leukemia in Polish hematological centers

Anna Stępień¹, Krzysztof Jamroziak², Tomasz Sacha³,
Dorota Link-Lenczowska³, Izabela Florek³, Witold Prejzner⁴,
Zofia Specht-Szwoch⁵, Małgorzata Całbecka⁶, Marcin Rymko⁶,
Marek Dudziński⁷, Paulina Wieszczy⁸, Krzysztof Warzocha²,
Janina Góra-Tybor^{2,*}

¹Pracownia Immunologii Klinicznej, Transplantacyjnej i Genetyki, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika w Łodzi, Łódź, Polska

²Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa, Polska

³Klinika Hematologii Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków, Polska

⁴Klinika Hematologii i Transplantologii, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk, Polska

⁵Regionalne Centrum Onkologii, Gdańsk, Polska

⁶Klinika Hematologii, Miejski Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika w Toruniu, Toruń, Polska

⁷Klinika Hematologii, Kliniczny Szpital Wojewódzki nr 1 im. F. Chopina, Rzeszów, Polska

⁸Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Onkologii Klinicznej, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Warszawa, Polska

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 12.07.2016

Zaakceptowano: 10.08.2016

Dostępne online: 17.08.2016

Słowa kluczowe:

- przewlekła białaczka szpikowa
- oporność na imatynib

A B S T R A C T

Until now, there has been no randomized study directly comparing the activity of second-generation BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors (TKI-2G) nilotinib and dasatinib in chronic myeloid leukemia (CML). The aim of our study was to retrospectively analyze efficacy of nilotinib and dasatinib in the real life setting of CML with resistance or intolerance of imatinib. Of 108 included patients treated in Polish hematology centers, 75 received dasatinib and 33 patients received nilotinib. Rates of complete cytogenetic response (CCyR) did not differ between the two groups of patients. After six months of therapy, CCyR was achieved in 34.7% of patients treated with dasatinib and 38.7% treated

* Adres do korespondencji: Klinika Hematologii Instytutu Hematologii i Transfuzjologii, ul I. Gandhi 14, Warszawa, Polska.
Tel.: +48 22 3496100.

Adres email: joannagora@op.pl (J. Góra-Tybor).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.achaem.2016.08.002>

0001-5814/© 2016 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

- dazatynib
- nilotynib

Keywords:

- Chronic myeloid leukemia
- Imatinib resistance
- Nilotinib
- Dasatinib

with nilotinib ($p = 0.86$), while after 12 months, the CCyR rates were 60.0% and 77.0% in dasatinib and nilotinib groups, respectively ($p = 0.11$). Moreover, we have not observed any significant difference in the probability of progression-free survival ($p = 0.89$) or overall survival ($p = 0.99$) between patients treated with these two TKI-2G. In conclusion, the results of our analysis indicate that nilotinib and dasatinib have comparable and satisfactory efficacy in the treatment of CML patients refractory or intolerant to imatinib. Our findings support current strategy of choice of IKT-2G according to drug toxicity profile and risk of specific adverse events in an individual patient.

© 2016 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

Wstęp

Przewlekła białaczka szpikowa (PBSz) należy do nowotworów mieloproliferacyjnych i stanowi około 15% białaczek rozpoznawanych u dorosłych pacjentów. PBSz charakteryzuje się obecnością chromosomu Filadelfia (Ph), który powstaje w wyniku wzajemnej translokacji między chromosomami 9 i 22 t(9;22)(q34;q11) [1, 2]. W wyniku tej translokacji na chromosomie 22 powstaje gen fuzyjny BCR-ABL, kodujący białko 210 kD charakteryzujące się nieprawidłową, zwiększoną aktywnością kinazy tyrozynowej ABL [1, 2].

Poznanie kluczowej roli genu BCR-ABL w powstawaniu i rozwoju PBSz umożliwiło opracowanie leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej BCR-ABL (IKT), które mają zdolność hamowania aktywności tej kinazy na drodze blokowania przyłączenia się cząsteczki ATP. Pierwszym IKT wprowadzonym do praktyki klinicznej w 1998 r. był imatynib (Glivec®, Novartis Pharmaceuticals). Ze względu na swoją wysoką skuteczność i niską toksyczność lek ten stał się terapią pierwszego wyboru dla pacjentów z PBSz [3]. Niestety, u około 20–30% chorych imatynib nie jest lekiem optymalnym ze względu na rozwijającą się oporność lub nietolerancję. Przyczyną oporności są najczęściej mutacje kinazy BCR-ABL, a także ewolucja klonalna choroby, aktywacja dodatkowych szlaków sygnałowych oraz uruchomienie mechanizmów hamujących wychwyt leku przez komórki nowotworowe [4].

W kolejnych latach opracowano nowe inhibitory IKT, tzw. IKT drugiej generacji (IKT2G) dazatynib (Sprycel®, Bristol-Myers Squibb), nilotynib (Tasigna®, Novartis Pharmaceuticals) i bozutynib (Bosulif, Pfizer) [5–7]. Leki te hamują kinazę tyrozynową BCR-ABL silniej od imatynibu. Ponadto, dazatynib i bozutynib są również inhibitorami kinaz Src, co umożliwia blokowanie alternatywnych, niezależnych od BCR-ABL szlaków sygnałowych. Jednak w przypadku występowania mutacji T315I genu BCR-ABL IKT2G są nieskuteczne, a leczeniem z wyboru jest obecnie IKT 3 generacji – ponatynib (Iclusig, Ariad Pharmaceuticals) [8]. IKT2G są lekami o stosunkowo niewielkiej toksyczności, odznaczają się jednak specyficznym profilem działań niepożądanych tzw. *off-target*, związanych z hamowaniem kinaz innych niż BCR-ABL [8]. W przypadku dazatynibu najczęstszym niehematologicznym działaniem niepożądanym jest występowanie płynu w jamach opłucnowych. Nilotynib może powodować zaburzenia gospodarki węglowodanowej (hiperglikemia) i lipidowej (hipercholesterolemia), jego stosowanie

wiąże się z częstszym występowaniem powikłań ze strony naczyń obwodowych. Ponadto, obydwa inhibitory częściej niż imatynib są przyczyną powikłań naczyniowych, takich jak udary mózgu czy choroba niedokrwienna serca [9]. Ponatynib charakteryzuje się istotnie większą toksycznością od pozostałych IKT, związaną przede wszystkim ze zmianami w naczyniach (udary, choroba wieńcowa, choroba okluzyjna naczyń obwodowych), nadciśnieniem tętniczym i zapaleniem trzustki [8].

W Polsce pacjenci z PBSz w terapii pierwszoliniowej są leczeni imatynibem. W przypadku nietolerancji lub oporności na imatynib rekomendowaną terapią drugiej linii są IKT2G dazatynib lub nilotynib. Ponieważ dotychczas nie przeprowadzono randomizowanego badania porównującego skuteczność obydwu inhibitorów u chorych na PBSz, wybór pomiędzy tymi dwoma lekami jest trudny. Najczęściej dokonuje się takiego wyboru na podstawie stopnia wrażliwości stwierdzanych mutacji genu BCR-ABL oraz ryzyka działań niepożądanych związanych z profilem toksyczności leku. Celem obecnej pracy było porównanie skuteczności terapii II linii dazatynibem i nilotynibem u pacjentów z PBSz w fazie przewlekłej i akceleracji, leczonych w ramach rutynowej praktyki klinicznej w Polsce.

Materiały i metody

Pacjenci

Retrospektywną analizę skuteczności nilotynibu i dazatynibu przeprowadzono u chorych z rozpoznaniem PBSz leczonych w pięciu polskich ośrodkach hematologicznych, u których dokonano zmiany terapii na inhibitor IKT2G z powodu nieskuteczności lub nietolerancji stosowanego w pierwszej linii imatynibu. Podstawowe kryteria włączenia do badania obejmowały: 1) rozpoznanie PBSz w fazie przewlekłej lub w fazie akceleracji, 2) wiek chorego co najmniej 18 lat w okresie diagnozy PBSz, 3) zastosowanie w pierwszej linii leczenia imatynibem w standardowej dawce 400 mg/dzień, 4) stwierdzenie oporności na imatynib lub nietolerancji imatynibu. Fazę akceleracji definiowano zgodnie z kryteriami WHO [10]. Szczegółowe dane kliniczne dotyczące przebiegu i skuteczności terapii uzyskano na podstawie analizy dokumentacji medycznej chorych. Założenia i przebieg badania zostały zaakceptowane przez Komisję Bioetyczną Uniwersytetu Medycznego w Łodzi (nr zgody RNN/168/13/KE z 18 czerwca 2013 r).

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3328052>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3328052>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)