

Historia leczenia przewlekłej białaczki szpikowej

The history of treatment of chronic myeloid leukemia

Tomasz Sacha

Katedra i Klinika Hematologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

Streszczenie

Opisy białaczki autorstwa Cullena, Velpeau, Donne'a, Craigie i Bennetta pojawiły się w literaturze medycznej kilka lat przed tym, gdy o swojej obserwacji poinformował Rudolf Virchow (1845 r.), uważany za odkrywcę przewlekłej białaczki szpikowej (CML). W 1878 roku Neumann ogłosił, że białaczki powstają w szpiku kostnym, a Ebstein wyodrębnił w 1889 roku białaczki ostre i przewlekłe. Prawdopodobnie pierwszą substancją podawaną od XVIII wieku w leczeniu CML był 1-procentowy roztwór arseniku (tzw. roztwór Fowlera). Na rok 1903 datuje się pierwsze zastosowanie radioterapii, a pierwszej splenektomii z powodu CML dokonano w 1886 roku. Erę nowoczesnej chemioterapii zapoczątkował cyklofosfamid — cykliczna pochodna estru gazu musztardowego, zastosowanego jako gaz bojowy pod Ypres w 1917 roku. Pierwsze obserwacje opublikowano w 1946 roku. Od 1952 roku w badaniach klinicznych stosowano busulfan. Od lat 60. XX wieku stosuje się hydroksymocznik; wtedy również rozpoczęto wykonywanie zabiegów leukaferazy. Powyższe metody leczenia nie zmieniały jednak naturalnego przebiegu choroby i nie poprawiały przeżycia. Pierwszym lekiem istotnie poprawiającym rokowanie był wdrożony w 1980 roku interferon alfa. W 1978 roku przeprowadzono pierwszą eksperymentalną allogeniczną transplantację szpiku, a od 1994 roku podejmowano próby wykonania przeszczepienia autologicznego. Nowoczesne leczenie, które diametralnie zmieniło losy chorych, rozpoczęło się od podania inhibitora kinaz tyrozynowych (TKI) I generacji — beta krystalicznej formy imatynibu w czerwcu 1998 roku. W 2004 roku rozpoczęto badania kliniczne nad pierwszym z dwóch TKI II generacji — dazatynibem, a w 2005 roku nad drugim z nich — nilotynibem. W 2008 roku rozpoczęto badania kliniczne z zastosowaniem ponatynibu — TKI III generacji zdolnym do hamowania rozwoju komórek obciążonych mutacją T315I, wywołującą oporność na stosowane dotychczas inhibitory.

Słowa kluczowe: przewlekła białaczka szpikowa, leczenie, historia

Hematologia 2011; 2, supl. B: 1–7

Abstract

First descriptions of leukemia by Cullen, Velpeau, Donne, Craigie and Bennett were published few years before the observation by Rudolf Virchow (1845) considered as discoverer of chronic myeloid leukemia (CML). In 1878 Neumann reported that the cells responsible for leukemia originate from the bone marrow, and Ebstein in 1889 used the term "acute leukemia" to distinguish it from the chronic one. The first agent used in therapy of CML was Fowler's solution — a 1 percent solution of arsenic trioxide. First radiotherapy was performed in 1903,

and splenectomy in 1886. Modern chemotherapy started with the use of cyclophosphamide (1946) — a cyclic ester of mustard gas used as a poison gas in Ypres in 1917. In 1952 busulfan and in the 1960s hydroxyurea and leukapheresis had been introduced. Interferon alpha introduced in the 1980 was the first agent which improved the prognosis of CML. In 1978 first experimental allogeneic bone marrow transplantation has been performed, and starting from 1994 attempts were made to perform autologic transplantation. Modern therapy which radically changed the prognosis of CML started in June 1998 with the first administration of beta crystal form imatinib; a first generation tyrosine kinase inhibitor (TKI). In 2004 and 2005 clinical trials with second generation TKIs: dasatinib and nilotinib respectively had been commenced. In 2008 ponatinib — a third generation TKI was introduced into phase I clinical trial for patients with T315I mutation responsible for resistance to all yet used TKI.

Key words: chronic myeloid leukemia, treatment, history

Hematologia 2011; 2, supl. B: 1–7

Wprowadzenie

Nietypowy wygląd krwi w badaniach laboratoryjnych wielokrotnie zwracał uwagę badaczy w XIX wieku. Według Gunza i Hendersona [1] prawdopodobnie pierwszy opis białaczki sporządził Velpeau w 1827 roku w Paryżu [2]. U 63-letniej kwiaciarki, podczas sekcji zwłok, zaobserwował znaczne powiększenie śledziony i wątroby, a jej krew opisał następująco: „gęsta jak kasza, ktoś mógłby powiedzieć, że była to ropa raczej niż krew”. Piller dopuszcza jednak możliwość, że białaczka została rozpoznana jeszcze wcześniej — w 1811 roku w Anglii przez Petera Cullena [3]. Opisy białaczki pojawiły się także w podręczniku mikroskopii wydanym w Paryżu w 1842 roku, autorstwa francuskiego patologa Donne’a, który zaobserwował, że u 44-letniej gospodyni domowej z guzem lewej połowy jamy brzusznej ponad połowę krwi obwodowej stanowiły „ciała śluzowe” [4]. David Craigie z Królewskiego Szpitala w Edynburgu odnotował podobny przypadek w 1841 roku. Opisał go jednak dopiero po zgłoszeniu się kolejnego pacjenta ze zbliżonym obrazem choroby; w 1844 roku nabrał przekonania, że ma do czynienia z tą samą chorobą, a swoje obserwacje zamieścił w pracy opublikowanej w 1845 roku [5].

Powstanie terminu „białaczka” datuje się jednak od momentu publikacji dwóch innych opisów, które pojawiły się w kilkumiesięcznych odstępach w 1845 roku. Pierwszy sporządził w Szkocji John Hughes Bennett, patolog pracujący w tym samym Królewskim Szpitalu w Edynburgu, w którym swoich obserwacji dokonał Craigie; autorem drugiego, opublikowanego w Niemczech, był Rudolf Virchow. Virchow miał świadomość, że jego doniesienie nie było pierwszym opisem białaczki. Podczas swoje-

go wykładu w Berlinie w 1858 roku oddał palmę pierwszeństwa Bennettowi, przyznając, że doszedł do takich samych wniosków, analizując znaleziska patomorfologiczne u swojej pacjentki, którą miał okazję badać kilka miesięcy później niż szkocki patolog.

John Hughes Bennett opisał przypadek Johna Menteltha, 28-letniego łupkarza z Edynburga, który zmarł w ciągu kilku miesięcy od zgłoszenia się do szpitala z objawami zakażenia. W swoim artykule Bennett zamieścił rysunki obrazu mikroskopowego krwi pacjenta i zaproponował nazwę *leucocythaemia*. Rudolf Virchow opisał przypadek Marie Straide, 50-letniej kucharki z Berlina. W swojej pracy użył słów *Weisses Blut*, a w 1847 roku zaproponował nazwę *leukemiae*, opisując to schorzenie jako białaczkę śledzionową [3]. W 1878 roku Neumann ogłosił swoje odkrycie, pisząc, że białaczki powstają w szpiku kostnym i dodał nazwę „szpikowa” do „śledzionowej” i „limfatycznej”, opisanych przez Virchowa [6]. Od 1889 roku, kiedy to Ebstein w opisie przypadku klinicznego użył terminu „ostra białaczka”, choroba scharakteryzowana przez Bennetta i Virchowa otrzymała przymiotnik „przewlekła”. Od tego czasu stosuje się nazwę „przewlekła białaczka szpikowa” (CML, *chronic myeloid leukemia*). Choroba ta była najczęściej rozpoznawaną białaczką w XIX wieku.

Pierwsze próby leczenia CML

Arszenik jest znaną od wieków trucizną. Pierwsze medyczne zastosowanie tej substancji datuje się na XV wiek. W XVIII wieku Thomas Fowler sporządził 1-procentowy roztwór arszeniku w dwuwęglanie potasu, który przeszedł do historii medycyny jako roztwór Fowlera [7]. Substancja ta była używana w leczeniu między innymi nawracających bólów głowy i gorączek, malarii i wielu innych chorób

zakaźnych; stosowano ją jako środek wzmacniający, poprawiający samopoczucie i ogólny stan zdrowia.

Po raz pierwszy roztwór Fowlera zastosowano u chorego na CML w 1856 roku. Podał go choremu niemiecki lekarz Lissauer (imię nie jest znane), uzyskując kilkumiesięczną poprawę [8]. Kolejne obserwacje, odnotowujące redukcję leukocytozy i poprawę kliniczną u chorych na CML (np. w 1878 r. jeden chory był leczony w Bostonie; w 1882 r. pojawił się opis chorego sporządzony przez Artura Conan Doyle'a), ugruntowały jego pozycję jako leku stosowanego w terapii tego schorzenia, aż do czasu rozpowszechnienia radioterapii na początku XX wieku, co znacznie zmniejszyło częstość jego stosowania.

Popularność roztworu Fowlera w leczeniu CML ponownie wzrosła w latach 30. XX stulecia, po opublikowaniu przez Forknera i Scotta wyników terapii 10 chorych na CML, z których 9 odpowiedziało na leczenie [9]. Od 1903 roku radioterapię uważano za najbardziej skuteczną metodę leczenia CML. Wiadomo było jednak, że nie przedłuża ona przeżycia chorych. Arsenik był na nowo odkrytym rodzajem terapii paliatywnej, obniżającym gorączkę, zmniejszającym leukocytozę, rozmiary śledziony i odsetek niedojrzałych komórek we krwi obwodowej. Czasami doprowadzał nawet do długotrwałej remisji hematologicznej, czemu nie towarzyszył spadek liczby płytek krwi ani erytrocytów, a raczej odnotowywano poprawę w zakresie tych wartości. W 1931 roku Forkner polecał go w leczeniu chorych na CML opornych na radioterapię lub u których wywołała ona ciężką mielosupresję [10]. Arsenik podawano zwykle przez 5–6 miesięcy, aż do pojawienia się objawów toksyczności (biegunka, utrata apetytu, nudności, wymioty, obrzęk powiek, nadmierne łzawienie i świąd skóry). Powyższe wyniki leczenia potwierdzono później w innych doniesieniach, co sprawiło, że w okresie poprzedzającym rozwój nowoczesnej chemioterapii stosowanie roztworu Fowlera uważano za najbardziej skuteczną, obok radioterapii, metodę leczenia CML. Roztwór ten stosowali hematolodzy w leczeniu różnych typów białaczek jeszcze w połowie lat 50. ubiegłego stulecia [11].

Rola radioterapii w CML

Jako pierwszy promieni X w leczeniu CML użył Senn w 1903 roku w *Chicago* [12]. Stosowane wówczas sposoby napromieniania obejmowały napromienianie śledziony, węzłów chłonnych i lokalnych nacieków (ośrodkowy układ nerwowy, kości, skóra, in. tkanki), napromienianie całego ciała (zewnątrznie lub fosforem radioaktywnym), napromienia-

nie większych części ciała, szpiku kostnego i pozaustrojowe napromienianie krwi. Spośród tych metod napromienianie śledziony było powszechnie akceptowanym sposobem leczenia. Dowodząco wyższości tej formy radioterapii nad chemioterapią z użyciem leków alkilujących, gdyż radioterapia powodowała zmniejszenie powiększonej, nierzadko bolesnej śledziony, spadek liczby krwinek białych, zmniejszenie odsetka niedojrzałych komórek w krwiobieg oraz wzrost stężenia hemoglobiny [12]. Za pomocą radioterapii uzyskiwano remisje trwające od tygodni do miesięcy. Leczenie to powtarzano, aż do pojawienia się „oporności śledzionowej”. Napromienianie całego ciała wprowadził do medycyny Dessauer w 1907 roku.

Radioterapię jako metodę leczenia CML wprowadził Teschendorf w 1927 roku. Metoda ta nie uległa takiemu rozpowszechnieniu jak napromienianie śledziony ze względu na trudności techniczne, pracochłonność i czasochłonność. Stosowano ją u chorych, u których nie udało się uzyskać dobrego efektu leczniczego po napromienianiu śledziony lub po terapii farmakologicznej. Napromienianie lokalnych nacieków było i nadal jest bardzo skuteczną metodą ich usuwania. Nie przedłuża wprawdzie przeżycia, ale wywiera bardzo dobry efekt paliatywny [12].

Radioterapia była leczeniem z wyboru w tym wskazaniu aż do lat 60. XX wieku. W tym okresie jej rola znacznie zmalała na rzecz chemioterapii. Wskazania do leczenia napromienianiem istotnie ograniczono do przypadków przebiegających ze znaczną splenomegalią.

Rola leczenia chirurgicznego w CML

Leczenie chirurgiczne odgrywa ograniczoną rolę w CML. Zalecane jest między innymi w leczeniu priapizmu [13]. Pierwszą splenektomię w przebiegu CML wykonano w 1886 roku — pacjent zmarł wkrótce po zabiegu z powodu krwotoku pooperacyjnego. Późniejsze próby splenektomii były także obciążone dużą śmiertelnością. Do dziś wskazania do splenektomii w CML pozostają kontrowersyjne [13].

Rola chemioterapii w CML

Pierwszym chemioterapeutycznym zastosowanym w leczeniu CML był gaz musztardowy, którego, jako gazu bojowego, jako pierwsi użyli Niemcy pod *Ypres* we Francji, w lipcu 1917 roku. Zauważono, że poza poważnymi oparzeniami skóry i dróg oddechowych wywoływał silną mielosupresję. W okresie międzywojennym Amerykanie prowadzili tajne badania nad gazem musztardowym i jego chemicznym

analogiem HN2 w celu zabezpieczenia swoich żołnierzy przed jego działaniem. Po przystąpieniu Stanów Zjednoczonych do II wojny światowej w 1941 roku wymieniono cały zespół badawczy pracujący nad tym zagadnieniem dla tajnych służb medycznych. Naukowcy, którzy zostali zwolnieni z armii, stworzyli zespół, który kontynuował intensywne badania nad możliwością zastosowania HN2 (mchlorektaminy) jako chemioterapeutyku [3].

Wstępne obserwacje pojawiły się już w 1942 roku, ale z powodu wojny zostały utajnione i opublikowane dopiero 4 lata później [13]. Rezultaty leczenia były znacznie lepsze w chłoniakach niż w białaczkach. Okazało się, że lek ten działa najskuteczniej w chłoniaku Hodgkina, a cykliczną pochodną jego estru (cyklofosamid) stosuje się także współcześnie. Jej zastosowanie w leczeniu CML nie przyniosło przedłużenia przeżycia mimo spostrzeżenia, że pacjenci oporni na radioterapię pozostawali wrażliwi na tę substancję [14].

W efekcie badań zespołu utworzonego przez Sir Alexandra Haddow, pracującego w *Chester Betty Research Institute* w Londynie, powstał busulfan. Stosowano go w badaniach klinicznych u chorych na CML od 1952 roku. Do rutynowej terapii CML wprowadzono go w 1953 roku [15] i szybko stał się lekiem pierwszego wyboru [16]. Wydłużał przeżycie w porównaniu z radioterapią, ale nie zapobiegał i nie opóźniał ewolucji choroby do kryzy blastycznej [17]. Pozostawał jednym z najczęściej stosowanych w CML leków przez 35 lat, kiedy to został wyparty przez mniej toksyczny hydroksymocznik i interferon α (IFN α).

Preparaty hydroksymocznika opracowano pod koniec lat 50. i są stosowane od lat 60. XX wieku. Zastąpiły busulfan jako lek cytostatyczny pierwszego wyboru u chorych z nowo rozpoznaną CML. Także w latach 60. XX wieku rozpoczęto wykonywanie zabiegów leukaferez, co stało się możliwe dzięki stworzeniu separatorów komórkowych [18]. Ta metoda leczenia nie przynosi wprawdzie długotrwałych korzyści, jest jednak nadal wykorzystywana w celu szybkiego zmniejszenia liczby krwinek białych lub uzyskania frakcji komórek krwiotwórczych używanych w procedurze ich autologicznego przeszczepienia.

Chemioterapia stosowana w konwencjonalnych małych dawkach nie zmieniała naturalnego przebiegu choroby i nie przedłużała przeżycia chorych. Począwszy od lat 20. XX wieku, długość przeżycia w CML [19] nie zmieniła się zasadniczo, aż do końca lat 80. XX wieku. Między innymi z tego powodu opracowano metodę pobierania i przechowywania komórek krwiotwórczych w chwili diagnozy,

z myślą o dokonaniu ich autologicznego przeszczepienia (auto-HSCT, *autologous hematopoietic stem cell transplantation*) w czasie progresji [20, 21]. Celem tej procedury było przywrócenie drugiej fazy przewlekłej, która miałaby trwać równie długo, jak pierwsza. Dane opublikowane w raporcie Hoyle'a z 1994 roku wskazują, że powyższa metoda może wydłużyć przeżycie wielu pacjentów i stanowić metodę z wyboru dla młodszych chorych, niemających zgodnych do allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) dawców [22]. Powyższy sposób leczenia był podstawą zmodyfikowanej metody auto-HSCT opracowanej przez Carella [23, 24], w której wykorzystywano zjawisko przechodzenia po chemioterapii mobilizującej ze szpiku do krwi obwodowej w przeważającej części prawidłowych i pozbawionych chromosomu Filadelfia (Ph, *Philadelphia*) komórek progenitorowych. Podczas regeneracji hemopoezy po chemioterapii mobilizującej za pomocą separatorów komórkowych dokonywano kolekcji takich komórek, które stanowiły materiał przeszczepowy podawany po chemioterapii warunkującej auto-HSCT.

Wiedza o zjawisku współistnienia prawidłowych i białaczkowych komórek w szpiku kostnym chorych na CML w chwili rozpoznania oraz o mniejszych zdolnościach do przeżycia w hodowli progenitorów białaczkowych w porównaniu z prawidłowymi była podstawą podejmowania prób hodowania *in vitro* komórek progenitorowych, pobranych od chorych na CML w chwili diagnozy za pomocą separatora komórkowego [25]. Celem tej procedury było zwiększenie odsetka komórek prawidłowych w hodowli przed wykonaniem auto-HSCT. Innym sposobem zwiększenia odsetka komórek prawidłowych w materiale przeznaczonym do auto-HSCT było stosowanie peptydów antysensownych syntetyzowanych w celu zmniejszenia ekspresji białka bcr/abl p210 [26].

Rola allo-HSCT w CML

Według Pillera podanie szpiku po raz pierwszy, w 1894 roku, zalecił Thomas Fraser, który polecał chorym na niedokrwistość z niedoboru witaminy B12 spożywać go w kanapce lub w glicerynie aromatyzowanej dodatkiem *porto* [3, 27]. Niewiele później, bo w latach 30. XX wieku, pionierskie próby leczenia szpikiem podjęto w Klinice Pediatrycznej Uniwersytetu we Lwowie, pod kierownictwem profesora Franciszka Groera. Tak to wspominała profesor Lille-Szyszkowicz w czasie I Zjazdu Polskiego Towarzystwa Hematologów w 1950 roku: „transfuzję szpiku doszpikowo stosowano z doskonałym

efektem już w 1939 roku w przypadkach szczyki krwotocznej i w niedokrwistościach, a z dużą remisją w przypadkach leukemii”.

Pionierem allo-HSCT był Donald Thomas, który w 1957 roku podjął pierwsze próby leczenia subletalną dawką napromieniania i przeszczepienia szpiku [28]. W Polsce w 1958 roku przeprowadzono pierwszy zabieg przeszczepienia szpiku chorej na CML od bliźniaczego dawcy. Profesor Julian Aleksandrowicz, który przeprowadził ten zabieg w Klinice Hematologii w Krakowie, stworzył pojęcie terapii szpikiem — „myeloterapii”, które po 30 latach rozwoju wiedzy nad mechanizmami allo-HSCT i odkryciu roli, jaką pełnią allogeniczne limfocyty T, zostało określone jako „efekt przeszczepu przeciw białaczce” (GvL, *graft versus leukemia*).

Odkrycie aktywności przeciwbiałaczkowej allogenicznych limfocytów T otworzyło drogę immunoterapii CML i doprowadziło do opracowania metody infuzji limfocytów dawcy (DLI, *donor lymphocyte infusion*), wykorzystywanej z dużą skutecznością u chorych w nawrocie po allo-HSCT. Pierwszy eksperymentalny zabieg allo-HSCT w leczeniu CML, przeprowadzony przez Doneya w 1978 roku [29], zakończył się niepowodzeniem po miesiącu od przeszczepienia. Pierwszą transplantację syngeniczną wykonał Fefer w 1979 roku [30]. Pierwsza transplantacja wykonana w CML, już nie jako eksperyment medyczny, została przeprowadzona w 1982 roku [31].

Rola IFN α w CML

Wdrożenie do terapii IFN α w 1980 roku spowodowało istotny postęp w leczeniu i poprawę rokowania chorych na CML [32]. U części chorych wywoływał on remisję cytogenetyczną i przedłużał przeżycie w porównaniu z chorymi leczonymi busulfanem lub hydroksymocznikiem, wykazując takie działanie nawet u tych pacjentów, którzy nie osiągnęli odpowiedzi cytogenetycznej [33]. W toku badań nad skutecznością IFN α zaobserwowano, że poprawa rokowania wyrażająca się przedłużeniem przeżycia jest tym większa, im większa jest redukcja liczby komórek zawierających chromosom Ph. Istotnie dłuższe przeżycie uzyskiwali chorzy osiągający przynajmniej większą odpowiedź cytogenetyczną (MCyR, *major cytogenetic response*), a najlepsze wyniki obserwowano u chorych osiągających całkowitą odpowiedź cytogenetyczną [34]. Na takie rezultaty leczenia mógł jednak liczyć niewielki (18%) odsetek pacjentów otrzymujących IFN α w monoterapii [35]. Nieco większą skutecznością charakteryzowały się pegylowane formy IFN α , jednak MCyR osiągnęto jedynie u 35% chorych [35].

W celu zwiększenia skuteczności leczenia IFN α u chorych na CML stosowano terapię skojarzoną z arabinozydem cytozyny, uzyskując większe odsetki odpowiedzi hematologicznych i cytogenetycznych [36, 37]. Jednak mimo to większość chorych nie osiągała istotnych (większych i całkowitych) odpowiedzi cytogenetycznych, dających szansę na przedłużenie przeżycia.

Nowoczesne leczenie CML

Imatynib, testowany w badaniach klinicznych pod nazwą STI571 (*signal transduction inhibitor 571*), był pierwszym inhibitorem kinaz tyrozynowych (TKI, *tyrosine kinase inhibitor*), który znalazł zastosowanie w leczeniu CML. Badania nad tą cząsteczką trwały od 1993 roku. Silne i selektywne działanie tej pochodnej 2-feniloaminopirymidyny zadecydowało o podjęciu w 1998 roku badań klinicznych z użyciem beta krystalicznej formy tej substancji. Miejscem przyłączenia imatynibu do kinazy bcr/abl jest region, w którym dochodzi do przyłączenia cząsteczki adenosynotrifosforanu (ATP, *adenosine triphosphate*). Imatynib blokuje nieaktywną konformację kinazy poprzez zablokowanie dostępu do niej ATP. Skutkiem jest uniemożliwienie przenoszenia przez kinazę grup fosforanowych z cząsteczki ATP na tyrozynę białka substratowego, co powoduje utratę zdolności kinazy bcr/abl do aktywacji białek przekazujących sygnał proliferacyjny do jądra komórkowego oraz stymulację procesu apoptozy komórek białaczkowych [38].

Wyniki badań *in vitro* przedstawiono po raz pierwszy w 1995 roku. Spowodowały one, że niepełna 3 lata później rozpoczęto badania kliniczne z użyciem imatynibu [38]. Już pierwsze ich rezultaty wskazywały na bardzo dużą skuteczność tego leku w terapii chorych na CML, co doprowadziło do rejestracji imatynibu, który stał się lekiem pierwszego wyboru w leczeniu CML. Jednak niedługo po rozpoczęciu prób klinicznych zaobserwowano pojawiającą się oporność na imatynib [39]. Obserwacja prowadzona w przebiegu badania IRIS (*International Randomized Study of Interferon and STI571*) ujawniła, że w pierwszym roku leczenia około 30% chorych nie uzyskuje całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej (CCyR, *complete cytogenetic response*) [40]. Do nawrotu choroby dochodzi u dalszych 10% chorych w czasie kolejnych 5 lat obserwacji [41], u większości chorych uzyskujących CCyR metodami biologii molekularnej wykrywa się chorobę resztkową [42], ponadto nawet osiągnięcie całkowitej odpowiedzi molekularnej (CMR, *complete molecular response*) nie oznacza wyeliminowania

komórek z genem *BCR/ABL1*, gdyż u części chorych, którzy odstawił imatynib, dochodzi do nawrotu choroby [43].

W celu dalszej poprawy wyników leczenia opracowano TKI II generacji. Dazatynib jest pierwszym zarejestrowanym TKI II generacji. Blokuje kinazę ABL, c-kit, płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR, *platelet-derived growth factor*) i kinazy z rodziny Src. W odróżnieniu od imatynibu i nilotynibu, dazatynib przyłącza się zarówno do aktywnej, jak i nieaktywnej konformacji kinazy ABL. Jego hamujący wpływ na kinazę ABL w badaniach *in vitro* jest około 325 razy silniejszy niż wpływ imatynibu [44]. Drugim zarejestrowanym TKI II generacji jest nilotynib. Lek ten przyłącza się, podobnie jak imatynib, do nieaktywnej konformacji kinazy ABL. Blokuje ją około 30-krotnie silniej, zachowując porównywalną do imatynibu aktywność w blokowaniu kinaz c-kit i PDGFR [45]. Żaden z zarejestrowanych dotychczas TKI nie eliminuje komórek macierzystych pozostających w „uśpieniu” [46].

Ze względu na bardzo dobre wyniki badań klinicznych nad zastosowaniem wymienionych inhibitorów II generacji jako leków pierwszego wyboru w terapii CML niedawno dokonano ich rejestracji w tym wskazaniu [47]. W 2008 roku rozpoczęto badania kliniczne z zastosowaniem ponatynibu — TKI III generacji zdolnego do hamowania rozwoju komórek obciążonych mutacją T315I, wywołującą oporność na stosowane dotychczas inhibitory [48]. Leczenie za pomocą allo-HSCT jest obecnie rekomendowane u chorych na CML w fazie akceleracji lub kryzy blastycznej, z wykrytą mutacją T315I oraz u chorych nieodpowiadających na terapię TKI stosowanymi w drugim rzucie leczenia. Zaleca się, aby rozważyć powyższą metodę leczenia także u chorych z suboptymalną odpowiedzią na leczenie inhibitorami II generacji stosowanymi w drugim rzucie terapii [49].

W czasie ostatnich kilkunastu lat dokonał się ogromny postęp w leczeniu CML. W efekcie ta nowotworowa choroba układu krwiotwórczego zaczęła być postrzegana jako przewlekłe schorzenie o zwykle łagodnym przebiegu. Opublikowane niedawno wyniki badań sugerują, że długotrwałe leczenie TKI może doprowadzić do sytuacji, w której mimo odstawienia tych leków nie dochodzi do ponownego pojawienia się produktu genu *BCR/ABL1* [43]. Być może, po ponad 160 latach, spełni się marzenie Rudolfa Virchowa, który podczas swoich wykładów wyrażał przekonanie o możliwości opracowania skutecznych leków, dających szansę na wyleczenie tej choroby.

Piśmiennictwo

1. Gunz F.W., Henderson E.D. Leukemia. Wyd. 4. Grune & Stratton, New York 1983: 130–136.
2. Velpeau A. Sur la resorption du puseat sur l'alteration du sang dans les maladies clinique de persection nenemant. Premier observation. Rev. Med. 1827; 2: 216.
3. Piller G. The history of leukemia. A personal perspective. Blood Cells 1993; 19: 521–524.
4. Delfau M.H., Kerckaert J.P., d'Hooghe M.C. i wsp. Detection of minimal residual disease in chronic myelogenous leukemia patients after bone marrow transplantation by polymerase chain reaction. Leukemia 1990; 4: 1–5.
5. Craigie D. Case of disease of the spleen in which death took place consequent of the presence of purulent matter in the blood. Edinb. Med. Surg. J. 1845; 64: 400–402.
6. Neumann E. Uber myelogene leukamie. Berliner Klinische Wochenschrift 1878; 15: 69–72.
7. Wichels E., Hofer I. Arsen und Blutbildung. Klin. Wchnschr. 1933; 12: 591–594.
8. Stephens D.J., Lawrence J.S. The therapeutic effect of solution of potassium arsenite in chronic myelogenous leukemia. Ann. Int. Med. 1936; 9: 1488–1501.
9. Faderl S., Talpaz M., Estrov Z. i wsp. Chronic myelogenous leukemia: biology and therapy. Ann. Intern. Med. 1999; 3: 207–219.
10. Forkner C.E., Scott T.F.M. Arsenic as a therapeutic agent in chronic myelogenous leukemia. J. Am. Med. Assoc. 1931; 3: 97–100.
11. Kwong Y.L., Todd D. Delicious poison: arsenic trioxide for the treatment of leukemia. Blood 1997; 89: 3487–3488.
12. Senn W. Case of splenomedullary leukemia successfully treated by the use of the Roentgen ray. Med. Rec. N.Y. 1903; 64: 281–284.
13. Gilman A., Philips P.S. The biological actions and therapeutic applications of the B-chloroethyl amines and sulfides. Science 1946; 103: 409–415.
14. Wilkinson J.F., Fletcher F. Effect of B-chloroethylamine hydrochloride in leukaemia, Hodgkin's disease and polycythaemia vera: report of 18 cases. Lancet 1947; 2: 540–545.
15. Galton D.A.G. Myleran in chronic myeloid leukemia. Lancet 1953; 1: 208–212.
16. Gabert J., Beillard E., van der Velden V.H.J. i wsp. Standardisation and quality control studies of 'real-time' quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction of fusion gene transcripts for residual disease detection in leukaemia — a Europe against cancer program. Leukemia 2003; 17: 2318–2357.
17. Haddow A., Timmis G.M. Myleran in chronic myeloid leukemia: chemical composition and biological function. Lancet 1953; 1: 207–211.
18. Morse E.E., Carbone P.P., Freireich E.J. i wsp. Repeated leucapheresis in patients with chronic myelocytic leukemia. Transfusion 1966; 6: 175–182.
19. Minot G.R., Buckman T.E., Isaacs R. Chronic myelogenous leukemia. Age, incidence, duration and benefits derived from irradiation. JAMA 1924; 82: 19–21.
20. Buckner C.D., Stewart P., Clift R.A. i wsp. Treatment of blastic transformation of chronic granulocytic leukemia by chemotherapy, total body irradiation and infusion of cryopreserved autologous marrow. Exp. Hematol. 1978; 6: 96–109.
21. Goldman J.M., Catovsky D., Hows J. i wsp. Cryopreserved peripheral blood cells functioning as autografts in patients with

- chronic granulocytic leukaemia in transformation. *Br. Med. J.* 1979; 1: 1310–1313.
22. Hoyle C., Gray R., Goldman J. Autografting for patients with CML in chronic phase: an update. *Br. J. Haematol.* 1994; 86: 76–81.
 23. Carella M.A., Frassoni F., Melo J. i wsp. New insights in biology and current therapeutic options for patients with chronic myelogenous leukemia. *Hematologica* 1997; 82: 478–495.
 24. Carella A.M., Podesta M., Frassoni F. i wsp. Collection of “normal” blood repopulating cells during early hemopoietic recovery after intensive conventional chemotherapy in chronic myelogenous leukemia. *Bone Marrow Transplant.* 1993; 12: 267–271.
 25. Barnett M.J., Eaves C.J., Phillips G.I. i wsp. Autografting with cultured marrow in chronic myeloid leukemia; results of a pilot study. *Blood* 1994; 84: 724–732.
 26. Gewirtz A.M. Treatment of chronic myelogenous leukemia (CML) with *c-myc* antisense oligonucleotides. *Bone Marrow Transplant.* 1994; 14: 57–61.
 27. Fraser T.R. Bone marrow in the treatment of pernicious anemia. *Br. Med. J.* 1894; I: 1772.
 28. Thomas E.D., Lochte H.L. Jr., Cannon J.H. i wsp. Chimerism in DLA-identical littermate dogs given sublethal total body irradiation before bone marrow transplantation. *N. Engl. J. Med.* 1957; 257: 491–496.
 29. Doney K., Buckner C.D., Sale G.E. i wsp. Treatment of chronic granulocytic leukemia by chemotherapy, total body irradiation and allogeneic bone marrow transplantation. *Exp. Hematol.* 1978; 6: 738–747.
 30. Fefer A., Cheever M.A., Thomas E.D. i wsp. Disappearance of Ph1-positive cells in four patients with chronic granulocytic leukemia after chemotherapy, irradiation and marrow transplantation from an identical twin. *N. Engl. J. Med.* 1979; 300: 333–337.
 31. Clift R.A., Buckner C.D., Thomas E.D. i wsp. The treatment of chronic granulocytic leukaemia in chronic phase by allogeneic marrow transplantation. *Lancet* 1982; 2: 621–626.
 32. Geary C.G. The story of chronic myeloid leukaemia. *Br. J. Haematol.* 2000; 110: 2–11.
 33. Allan N.C., Richards S.M., Shepherd P.C.A. UK Medical Research Council randomised, multicentre trial of interferon- α 1 for chronic myeloid leukaemia: improved survival irrespective of cytogenetic response. *Lancet* 1995; 345: 1392–1397.
 34. Bonifazi F., de Vivo A., Rosti G. i wsp. Chronic myeloid leukemia and interferon- α : a study of complete cytogenetic responders. *Blood* 2001; 98: 3074–3081.
 35. Lipton J.H., Khoroshko N., Golenkov A. i wsp. Phase II, randomized, multicenter, comparative study of peginterferon- α -2a (40 kD) (Pegasys) versus interferon α -2a (Roferon-A) in patients with treatment-naive, chronic-phase chronic myelogenous leukemia. *Leuk. Lymphoma* 2007; 48: 445–460.
 36. Baccarani M., Rosti G., de Vivo A. i wsp. A randomized study of interferon- α versus interferon- α and low-dose arabinosyl cytosine in chronic myeloid leukemia. *Blood* 2002; 99: 1527–1535.
 37. Guilhot F., Chastang C., Michallet M. i wsp. Interferon α -2b combined with cytarabine versus interferon alone in chronic myelogenous leukemia. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337: 223–229.
 38. Druker B. Translation of the Philadelphia chromosome into therapy for CML. *Blood* 2008; 112: 4804–4817.
 39. le Coutre P., Tassi E., Varella-Garcia M. i wsp. Induction of resistance to the Abelson inhibitor STI571 in human leukemic cells through gene amplification. *Blood* 2000; 95: 1758–1763.
 40. O'Brien S.G., Guilhot F., Larson R.A. i wsp. Imatinib compared with interferon and low dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 994–999.
 41. Druker B.J., Guilhot F., O'Brien S.G. i wsp. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 2408–2417.
 42. Hughes T.P., Branford S. Monitoring disease response to tyrosine kinase inhibitor therapy in CML. *Hematology* 2009; 1: 477–482.
 43. Mahon F.X., Réa D., Guilhot J. i wsp. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11: 1029–1033.
 44. Shah N.P., Tran C., Lee F.Y., Chen P., Norris D., Sawyers C.L. Overriding imatinib resistance with a novel ABL kinase inhibitor. *Science* 2004; 305: 399–401.
 45. Weisberg E., Manley P.W., Breitenstein W. i wsp. Characterization of AMN107, a selective inhibitor of native and mutant *bcr-abl*. *Cancer Cell.* 2005; 7: 129–141.
 46. Apperley J. Part I: mechanisms of resistance to imatinib in chronic myeloid leukaemia. *Lancet Oncol.* 2007; 8: 1018–1024.
 47. Kantarjian H., Shah N., Hochhaus A. i wsp. Dasatinib versus nilotinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 2260–2270.
 48. Cortes J., Talpaz M., Bixby D. i wsp. Phase I trial of oral ponatinib (AP24534) in patients with refractory chronic myelogenous leukemia (CML) and other hematologic malignancies: emerging safety and clinical response findings. *Blood* 2010; 116: abstrakt 210.
 49. Baccarani M., Cortez J., Pane F. i wsp. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 6041–6051.