

Skuteczne zastosowanie nilotynibu u pacjentki z przewlekłą białaczką szpikową po niepowodzeniu leczenia dwoma inhibitorami kinaz tyrozynowych z powodu nietolerancji i oporności

Successful nilotinib treatment in a patient with chronic myelogenous leukemia after failure of treatment with two tyrosine kinase inhibitors due to intolerance and resistance

Edyta Paczkowska

Klinika Hematologii z Oddziałem Transplantacji Szpiku, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 im. prof. Tadeusza Sokołowskiego, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin
Zakład Patologii Ogólnej, Katedra Fizjopatologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin

Streszczenie

Leczenie za pomocą inhibitorów kinaz tyrozynowych (TKI) przynosi bardzo dobre efekty u pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową (CML). Jednak u części chorych zachodzi potrzeba zmiany leczenia z powodu niepowodzenia terapii uwarunkowanego nietolerancją bądź opornością na stosowany TKI. W takich sytuacjach możliwość zastosowania TKI II generacji pozwala na uzyskanie głębokiej odpowiedzi molekularnej (DMR) i długiego przeżycia pacjentów. W niniejszym artykule opisano przypadek pacjentki z rozpoznaniem CML, u której w przebiegu leczenia imatynibem wystąpiła toksyczność wątrobowa, następnie doszło do niepowodzenia leczenia dasatynibem z powodu oporności. W dalszej kolejności zastosowano nilotynib, uzyskując długotrwałą DMR.

Słowa kluczowe: przewlekła białaczka szpikowa, inhibitory kinaz tyrozynowych, nietolerancja, oporność

Hematologia 2018; 9, supl. A: A4–A8

Abstract

Treatment with tyrosine kinase inhibitors (TKI) produces good results in patients with chronic myelogenous leukemia (CML). However, some patients need to change the therapy due to intolerance or resistance to TKI applied. In these situations, the possibility of 2nd generation TKI administration allows to achieve deep molecular response (DMR) and long survival of patients. In this paper, a case of adult patient with CML who experienced hepatic toxicity of imatinib and failure of dasatinib treatment due to resistance is presented. Subsequently, the treatment with nilotinib resulted in a long-term DMR.

Key words: chronic myelogenous leukemia, tyrosine kinases inhibitors, intolerance, resistance

Hematologia 2018; 9, supl. A: A4–A8

Adres do korespondencji: Edyta Paczkowska, Klinika Hematologii z Oddziałem Transplantacji Szpiku, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 PUM im. prof. Tadeusza Sokołowskiego w Szczecinie, ul. Unii Lubelskiej 1, 71-252 Szczecin tel. 91 425 33 47, faks 91 425 33 57, e-mail: edyta.paczowska@pum.edu.pl

Wprowadzenie

Nieznacznie tylko skrócona oczekiwana średnia długość życia chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (CML, *chronic myelogenous leukemia*) to efekt niezwykle skutecznej farmakoterapii z zastosowaniem inhibitorów kinaz tyrozynowych (TKI, *tyrosine kinase inhibitors*). Są to leki na ogół dobrze tolerowane, jednak ich stosowanie może się wiązać z wystąpieniem pewnych charakterystycznych działań niepożądanych. Objawy niepożądane są z jednej strony przyczyną obniżenia jakości życia pacjentów, a drugiej strony ich nasilenie czasami niesie za sobą potrzebę zmiany terapii na inny inhibitor. Mechanizmy związane z występowaniem działań niepożądanych w przebiegu leczenia TKI nie są w pełni poznane. Jakkolwiek prawdopodobnie część z nich jest uwarunkowana hamowaniem przez nie innych kinaz tyrozynowych, takich jak FGFR1, FLT3, KIT, receptora płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR, *platelet-derived growth factor receptor*) czy SRC [1]. Poważnym niehematologicznym objawem niepożądanym stosowania imatynibu (IM) jest występowanie toksyczności narządowej. Postępowanie w takich przypadkach zależy od stopnia nasilenia stwierdzanego powikłania i niekiedy wymaga zaprzestania terapii oraz jej zmiany. Kolejną bardzo ważną przyczyną niepowodzenia leczenia za pomocą TKI jest oporność. Przyczyną oporności są mutacje kinazy BCR-ABL1, a także ewolucja klonalna choroby, aktywacja dodatkowych szlaków sygnałowych oraz uruchomienie mechanizmów hamujących wychwyty leku przez komórki nowotworowe [2]. W konsekwencji nietolerancja lub oporność na TKI są powodem zmiany leczenia u około 25% pacjentów. Jednakże terapia sekwencyjna z zastosowaniem kolejnego inhibitora umożliwia również w takich sytuacjach uzyskanie głębokiej remisji molekularnej i długiego czasu przeżycia pacjenta.

Opis przypadku

Pacjentka w wieku 53 lat została przyjęta do kliniki hematologii w maju 2008 roku w celu wyjaśnienia zmian stwierdzanych w morfologii krwi. W wywiadzie podawała przewlekłą niewydolność żylną w obrębie lewej kończyny dolnej oraz chorobę zwyrodnieniową stawów kolanowych. W badaniu przedmiotowym stwierdzono powiększenie śledziony, która wystawała na 3 cm spod lewego łuku żebrowego. Parametry morfologii krwi były następujące: liczba krwinek białych 172,7 G/l, stężenie hemoglobiny (Hb) 9,92 g/dl, liczba płytek krwi 453 G/l. W rozmazie krwi obwodowej wykazano

3% mieloblastów, 2% promielocytów, 32% mielocytów, 11% metamielocytów, 8% granulocytów pałeczkowatych, 35% granulocytów obojętnochłonnych, 1% kwasochłonnych, 1% zasadochłonnych, 5% limfocytów, 2% monocytów. W badaniu ultrasonograficznym (USG) jamy brzusznej stwierdzono powiększenie śledziony (długość śledziony 15,5 cm). W rozmazie szpiku nie było danych dla zaawansowanych faz CML. W badaniu cytogenetycznym szpiku metodą prążkową stwierdzono obecność 100% metafaz z translokacją t(9;22) (q34;q11), a w badaniu metodą reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR, *polymerase chain reaction*) — transkrypt genu fuzyjnego BCR-ABL1 o typie b3a2. Na podstawie wykonanych badań rozpoznano CML w fazie przewlekłej. Według skal prognostycznych Sokala i Hasforda pacjentkę zakwalifikowano do grupy pośredniego ryzyka, natomiast zgodnie ze wskaźnikiem EUTOS (*The European Treatment and Outcome Study*) — do grupy niskiego ryzyka.

Rozpoczęto leczenie hydroksykarbamidem w dawce 1000 mg/dobę, którą modyfikowano w zależności od parametrów morfologii krwi obwodowej. Następnie, począwszy od listopada 2008 roku, pacjentka była leczona IM w dawce 400 mg/dobę. W ocenie po 3 miesiącach leczenia stwierdzono całkowitą odpowiedź hematologiczną. Po 6 miesiącach leczenia stwierdzono minimalną odpowiedź cytogenetyczną. Odpowiedź, zgodnie z zaleceniami ELN (*European LeukemiaNet*) z 2008 roku, zdefiniowano jako suboptymalną [3]. W październiku 2009 roku oznaczono podwyższone wartości enzymów wątrobowych — aminotranferazy alaninowej (AlAT, *alanine aminotransferase*) i aminotranferazy asparaginianowej (AspAT, *aspartate aminotransferase*) we krwi, bez towarzyszącego podwyższenia wartości bilirubiny (maksymalne wartości AlAT — 195 j./l, AspAT — 139 j./l). Według kryteriów CTCAE (*Common Toxicity Criteria for Adverse Events*) stwierdzono 3. stopień toksyczności. Pacjentka nie spożywała alkoholu, nie przyjmowała innych leków ani preparatów ziołowych, negowała ekspozycję na czynniki toksyczne. Wykluczono zakażenie wirusem zapalenia wątroby. Na tej podstawie rozpoznano nietolerancję IM i po 11 miesiącach leczenia zmieniono TKI na dazatynib stosowany w dawce 100 mg/dobę. Po 6 miesiącach leczenia dazatynibem uzyskano całkowitą odpowiedź cytogenetyczną (CCyR, *complete cytogenetic response*). Od grudnia 2010 roku rozpoczęto oznaczanie ilościowe poziomu transkrytu BCR-ABL1 metodą ilościowego badania reakcji łańcuchowej polimerazy w czasie rzeczywistym (RQ-PCR, *real-time quantitative polymerase chain reaction*).

Po 12 miesiącach leczenia poziom transkryptu wynosił około 5%, następnie obniżał się, jednak chora nie uzyskiwała większej odpowiedzi molekularnej (MMR, *major molecular response*). Leczenie dazatynibem było dobrze tolerowane przez pacjentkę i kontynuowane do maja 2013 roku, kiedy to odnotowano narastanie poziomu transkryptu *BCR-ABL1* i rozpoznano oporność na dazatynib. Ze względu na niepowodzenie leczenia dazatynibem zmieniono TKI na nilotynib stosowany w dawce 400 mg 2 razy/dobę. W wyniku zastosowanego leczenia po 6 miesiącach stwierdzono CCyR, a po następnych 3 miesiącach chora uzyskała MMR. W 2015 roku pacjentka osiągnęła głęboką odpowiedź molekularną (DMR, *deep molecular response*), która utrzymuje się u niej stale od około roku.

Jesienią 2016 roku pacjentka zgłosiła występowanie obrzęków kończyn dolnych z pogorszeniem tolerancji wysiłku do II klasy niewydolności według NYHA (*New York Heart Association*) od około 6 miesięcy. Dotychczas chora pozostawała pod kontrolą poradni kardiologicznej z powodu zaburzeń rytmu serca, nie było danych na temat choroby wieńcowej, była natomiast leczona atorwastatyną z powodu hipercholesterolemii. Z powodu pojawienia się wyżej wymienionych objawów została skonsultowana przez kardiologa. W wykonanym badaniu USG serca nie stwierdzono istotnych nieprawidłowości, a wynik próby wysiłkowej był ujemny. Ze względu na otyłość (wskaźnik masy ciała [BMI, *body mass index*] 33 kg/m²) zalecono zmniejszenie masy ciała i dodatkowo kontrolę glikemii i stężenia N-końcowego propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP, *N-terminal type B natriuretic propeptide*) oraz kontrolę ciśnienia tętniczego. Modyfikacja leczenia kardiologicznego z dodaniem małej dawki leku moczopędnego spowodowała ustąpienie obrzęków w okolicy kostek oraz poprawę tolerancji wysiłku. Właściwa dieta, uboga w cholesterol, oraz zmodyfikowane leczenie farmakologiczne stwierdzonej hiperlipidemii z zastosowaniem preparatu złożonego rosuwastatyny i ezetimibu przyniosły poprawę profilu lipidowego. Chora rozpoczęła redukcję masy ciała z pomocą diety. Obecnie stężenie cholesterolu spełnia kryteria zalecane dla właściwej kategorii ryzyka (3% wg SCORE [*Systematic COronary Risk Evaluation*]). Wartości glikemii na czczo oraz Hb, jak również NT-proBNP pozostają w normie.

Dyskusja

Imatynib jest lekiem z reguły dobrze tolerowanym. Według danych pochodzących z badania IRIS

(*International Randomized Study of Interferon and STI571*) z powodu wystąpienia ciężkich objawów niepożądanych leczenie za pomocą IM w pierwszej linii zakończyło 4,9% chorych [4]. Jednym z istotnych działań niepożądanych TKI pozostaje hepatotoksyczność. Analiza badań klinicznych wykazała, że w większości przypadków pojawienie się podwyższonych wartości enzymów wątrobowych ALAT i AspAT w następstwie zastosowania TKI następowało po 2–8 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Należy dodać, że w przypadku IM obserwowano również opóźnione wystąpienie tego powikłania. Niepokojące doniesienia o rzadko występującej niewydolności wątroby czy zgonach z powodu hepatotoksyczności dotyczyły terapii IM i ponatynibem [5]. Zmiany histopatologiczne w tych przypadkach miały charakter martwiczego zapalenia wątroby związanego z niecharakterystycznymi naciekami zapalnymi. Natomiast u chorych, u których rozwinęło się piorunujące zapalenie wątroby, przyjmowały charakter podobnej do występującej w zapaleniu wirusowym nasilonej martwicy w mechanizmie idiosynkrazji [6–11]. Imatynib jest metabolizowany z udziałem izoenzymu CYP3A4 cytochromu P450. Substancje hamujące aktywność tego izoenzymu mogą spowalniać metabolizm IM i powodować zwiększenie jego stężenia. Bardzo niebezpieczne jest jednoczesne stosowanie acetaminofenu, ze względu na upośledzenie procesu glukuronidacji, co znacząco zwiększa jego hepatotoksyczność [12]. Postępowanie w przebiegu spowodowanej IM hepatotoksyczności w przypadku toksyczności 3. stopnia według CTCAE wymaga wstrzymania leczenia aż do momentu zmniejszenia się objawów poniżej stopnia 2. — wtedy można wznowić leczenie w zredukowanej dawce lub rozważyć zmianę terapii. W przypadku wystąpienia toksyczności o 4. stopniu nasilenia należy zastosować inny TKI. Po zaprzestaniu stosowania IM opisuje się normalizację enzymów wątrobowych, z powrotem prawidłowej czynności wątroby po około 7 tygodniach, jakkolwiek w niektórych przypadkach poważnego uszkodzenia pacjenci wymagali przeszczepienia wątroby [13]. Odnotowano również przypadki zgonów z powodu ostrej niewydolności wątroby, szczególnie gdy stosowano jednocześnie acetaminofen czy też współistniała infekcja wirusem wątroby typu B. W innych przypadkach wczesne zastosowanie glikokortykoterapii prednizonem i metylprednizonem powodowało szybkie i całkowite ustąpienie dysfunkcji wątroby, a nawet umożliwiało wdrożenie terapii IM w zmniejszonej dawce [14].

U opisywanej pacjentki zdecydowano o odstąpieniu IM i zmianie leku. W wyborze kolejnego

TKI należało wziąć pod uwagę jego skuteczność oraz profil bezpieczeństwa. Mimo że brakuje badań, w których porównano by bezpośrednio skuteczność TKI II generacji, czyli nilotynibu i dazatynibu, to na podstawie możliwej analizy danych z dużych badań klinicznych z zastosowaniem jednego z tych inhibitorów można stwierdzić, że uzyskane dane sugerują porównywalną i dobrą skuteczność nilotynibu i dazatynibu u chorych na CML opornych lub nietolerujących IM. Zastosowanie tych leków umożliwi uzyskanie CCyR u około połowy tych pacjentów [15, 16]. W związku z tym rekomenduje się dokonywanie wyboru TKI II generacji na podstawie profilu toksyczności leku i ryzyka określonych działań niepożądanych u poszczególnych chorych. Na podstawie publikowanych doniesień można stwierdzić, że objawy nietolerancji krzyżowej występują rzadko i zwykle dotyczą ponownego występowania toksyczności hematologicznej [17]. Zastosowanie dazatynibu okazało się bezpieczne u pacjentów, u których wystąpiła toksyczność wątrobowa w przypadku poprzedniego leczenia IM [18]. Podobnie u żadnego z pacjentów leczonych uprzednio IM z objawami toksyczności 3.–4. lub przetrwałego 2. stopnia nie pojawiła się toksyczność wątrobowa w takim stopniu po zastosowaniu nilotynibu [19]. Nilotynib zastosowany u chorych po transplantacji wątroby z powodu piorunującej niewydolności tego narządu wywołanej IM również okazał się bezpieczny [13].

U opisywanej pacjentki zdecydowano o zastosowaniu w drugiej linii leczenia dazatynibem. Dazatynib jest TKI II generacji i ma ustaloną pozycję jako skuteczny lek pierwszej i drugiej linii leczenia u chorych na CML. Hamuje on aktywność kinaz ABL1, c-KIT, PDGFR i kinaz z rodziny SRC. Przyłącza się zarówno do aktywnej, jak i nieaktywnej konformacji kinazy ABL1, co jest jedną z cech odróżniających go od IM i nilotynibu. Siła działania hamującego dazatynibu wobec kinazy ABL1 określona w badaniach *in vitro* jest około 325 razy większa w stosunku do IM. Wyniki badań wskazują, że zastosowanie dazatynibu umożliwiło uzyskanie CCyR u około połowy pacjentów opornych lub nietolerujących IM [15, 16]. Obserwowane odpowiedzi były trwałe. Wspólna analiza wyników badań START-C i START-R wykazała, że 90% pacjentów, którzy uzyskali CCyR, utrzymało odpowiedź po 24 miesiącach terapii [20]. W innym badaniu w grupie leczonej dazatynibem obserwowano odsetki CCyR i MMR po 24 miesiącach wynoszące odpowiednio 50% i 37%, natomiast przeżycie wolne od progresji (PFS, *progression-free survival*) wynosiło 80% [21]. We wspomnianym badaniu w dłuższej obserwacji

6-letnie PFS w poszczególnych grupach wyniosło 49% [22]. Pacjentka dobrze tolerowała zastosowane leczenie dazatynibem, jednak po 4 latach rozpoznano nieskuteczność leczenia i oporność na ten lek.

Kolejnym TKI zastosowanym w terapii był nilotynib. Podobnie jak IM hamuje on jedynie nieaktywną konformację kinazy ABL1. Blokuje ją około 30-krotnie silniej niż IM. Jego aktywność w hamowaniu kinaz c-KIT i PDGFR jest porównywalna z IM. W przypadku stwierdzenia oporności na stosowany TKI zaleca się badanie mutacji domeny kinazy tyrozynowej, którego nie wykonano u opisywanej pacjentki. Jednakże w tym przypadku możliwości terapeutyczne były zawężone do jednego dostępnego wówczas kolejnego TKI, nilotynibu. Nilotynib okazał się skuteczny, pozwolił na uzyskanie DMR i jednocześnie był dobrze tolerowany przez pacjentkę. Ze względu na pojawienie się pogorszenia tolerancji wysiłku oraz obrzęków kończyn dolnych, które sugerowały retencję płynów i wystąpienie niewydolności serca, chora została objęta opieką kardiologiczną. Modyfikacja leczenia z dołączeniem leku moczopędnego doprowadziła do ustąpienia objawów. Jednocześnie redukcja masy ciała i korekta leczenia hiperlipidemii zaskutkowały dobrą kontrolą parametrów lipidowych.

Uznaje się, że TKI mogą być przyczyną niewydolności serca [23]. Obecnie uważa się, że patofizjologiczne mechanizmy odpowiedzialne za negatywny wpływ TKI na mięsień sercowy są związane między innymi z aktywacją szlaku JNK (*Jun kinase*), prowadzącą do apoptozy kardiomiocytów, oraz blokadą PDGFR [24, 25]. Pacjentka była leczona trzema TKI — IM, dazatynibem oraz nilotynibem. W odniesieniu do IM częstość występowania niewydolności serca nie przekracza 2%, a u leczonych dazatynibem 4% [26, 27]. Jednak uważa się, że mimo teoretycznych przesłanek, sugerujących potencjalny negatywny wpływ TKI na funkcję mięśnia sercowego, w praktyce oddziaływanie w tym kierunku jest niewielkie. W przypadku nilotynibu najnowsze dane wskazują, że nie wpływa on na pogorszenie funkcji skurczowej lewej komory (LV, *left ventricle*), odnotowywano jednak nowe przypadki bezobjawowej dysfunkcji rozkurczowej LV [28]. Natomiast w przypadku terapii nilotynibem zaleca się szczególną dbałość o ograniczenie czynników ryzyka miażdżycy. W opisywanym przypadku nie stwierdzono danych charakterystycznych dla uszkodzenia czy też niedokrwienia mięśnia sercowego. Natomiast objawy ustąpiły w wyniku zastosowania małej dawki leku moczopędnego, co wskazywało na retencję płynów jako istotny czynnik związany z dolegliwościami

pacjentki. Ważne dla zwalczania czynników ryzyka sercowo-naczyniowego były zmniejszenie masy ciała, zmiana stylu życia oraz zmodyfikowane leczenie farmakologiczne hiperlipidemii.

Podsumowanie

Skuteczność stosowania TKI u niewielkiej części chorych na CML jest ograniczona ze względu na występowanie poważnych działań niepożądanych lub oporności. Toksyczność wątrobowa, która jest poważnym niehematologicznym powikłaniem stosowania IM, może być w przypadku dużego nasilenia przyczyną zmiany terapii na inny TKI. Oporność na TKI prowadzi również do niepowodzenia leczenia wymagającego zmiany stosowanego inhibitora. Dzięki dostępności TKI II, a obecnie również III generacji wdrożenie kolejnej opcji terapeutycznej z zastosowaniem leku z tej grupy u pacjentów z nietolerancją lub po niepowodzeniu leczenia okazuje się skuteczne i umożliwia wieloletnie przeżycie.

Piśmiennictwo

1. Deininger M.W., Manley P. What do kinase inhibition profiles tell us about tyrosine kinase inhibitors used for the treatment of CML? *Leuk. Res.* 2012; 36: 253–261.
2. Bixby D., Talpaz M. Mechanisms of resistance to tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia and recent therapeutic strategies to overcome resistance. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program* 2009: 461–476.
3. Baccarani M., Cortes 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.
4. 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.
5. Shah R.R., Morganroth J., Shah D.R. Hepatotoxicity of tyrosine kinase inhibitors: clinical and regulatory perspectives. *Drug Saf.* 2013; 36: 491–503.
6. Spataro V. Nilotinib in a patient with postnecrotic liver cirrhosis related to imatinib. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: e50–e52.
7. Tonyali O., Coskun U., Yildiz R. i wsp. Imatinib mesylate-induced acute liver failure in a patient with gastrointestinal stromal tumors. *Med. Oncol.* 2010; 27: 768–773.
8. Lin N.U., Sarantopoulos S., Stone J.R. i wsp. Fatal hepatic necrosis following imatinib mesylate therapy. *Blood* 2003; 102: 3455–3456.
9. Kikuchi S., Muroi K., Takahashi S. i wsp. Severe hepatitis and complete molecular response caused by imatinib mesylate: possible association of its serum concentration with clinical outcomes. *Leuk. Lymphoma* 2004; 45: 2349–2351.
10. James C., Trouette H., Marit G., Cony-Makhoul P., Mahon F.X. Histological features of acute hepatitis after imatinib mesylate treatment. *Leukemia* 2003; 17: 978–979.
11. Ohayashi K., Kuriyama Y., Nakajima A. i wsp. Imatinib mesylate-induced hepato-toxicity in chronic myeloid leukemia demonstrated focal necrosis resembling acute viral hepatitis. *Leukemia* 2002; 16: 2160–2161.
12. Ridruejo E., Cacchione R., Villamil A.G. i wsp. Imatinib-induced fatal acute liver failure. *World J. Gastroenterol.* 2007; 13: 6608–6111.
13. Perini G.F., Santos F.P., Funke V. i wsp. Nilotinib post-liver transplantation for acute hepatic failure related to imatinib. *Leuk. Res.* 2009; 33: e234–e235.
14. Gupta S., Bhatt V.R., Varma S. Recurrent imatinib-induced hepato-toxicity in a chronic myeloid leukaemia patient successfully managed with prednisone. *BMJ Case Rep.* 2011; 2011: pii: bcr1120103516.
15. Hochhaus A., Baccarani M., Deininger M. i wsp. Dasatinib induces durable cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase with resistance or intolerance to imatinib. *Leukemia* 2008; 22: 1200–1206.
16. Kantarjian H., Pasquini R., Hamerschlak N. i wsp. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of first-line imatinib: a randomized phase 2 trial. *Blood* 2007; 109: 5143–5150.
17. Lewandowski K. Postępowanie w przypadku wystąpienia działań niepożądanych u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową leczonych inhibitorami kinaz tyrozynowych. *Hematologia* 2013; 4: 206–217.
18. Harbaum L., Marx A., Goekkurt E., Schaffhausen P., Atanackovic D. Treatment with dasatinib for chronic myeloid leukemia following imatinib-induced hepatotoxicity. *Int. J. Hematol.* 2014; 99: 91–94.
19. Cortes J.E., Hochhaus A., le Coutre P.D. i wsp. Minimal cross-intolerance with nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic or accelerated phase who are intolerant to imatinib. *Blood* 2011; 117: 5600–5606.
20. Baccarani M., Rosti G., Saglio G. i wsp. Dasatinib time to and durability of major and complete cytogenetic response (MCyR and CCyR) in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP). *Blood* 2008; 112: abstrakt 450.
21. Shah N.P., Kim D.W., Kantarjian H. i wsp. Potent, transient inhibition of BCR-ABL with dasatinib 100 mg daily achieves rapid and durable cytogenetic responses and high transformation-free survival rates in chronic phase chronic myeloid leukemia patients with resistance, suboptimal response or intolerance to imatinib. *Haematologica* 2010; 95: 232–240.
22. Shah N.P., Guilhot F., Cortes J.E. i wsp. Long-term outcome with dasatinib after imatinib failure in chronic-phase chronic myeloid leukemia: follow-up of a phase 3 study. *Blood* 2014; 123: 2317–2324.
23. Chen M.H., Kerkela R., Force T. Mechanisms of cardiac dysfunction associated with tyrosine kinase inhibitor cancer therapeutics. *Circulation* 2008; 118: 84–95.
24. Force T., Kerkela R. Cardiotoxicity of the new cancer therapeutics—mechanisms of, and approaches to, the problem. *Drug Discov. Today* 2008; 13: 778–784.
25. Will Y., Dykens J.A., Nadanaciva S. i wsp. Effect of the multitargeted tyrosine kinase inhibitors imatinib, dasatinib, sunitinib, and sorafenib on mitochondrial function in isolated rat heart mitochondria and H9c2 cells. *Toxicol. Sci.* 2008; 106: 153–161.
26. Yeh E.T., Bickford C.L. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 53: 2231–2247.
27. Atallah E., Durand J.B., Kantarjian H., Cortes J. Congestive heart failure is a rare event in patients receiving imatinib therapy. *Blood* 2007; 110: 1233–1237.
28. Kim T.D., le Coutre P., Schwarz M. i wsp. Clinical cardiac safety profile of nilotinib. *Haematologica* 2012; 97: 883–889.