

Zastosowanie ponatynibu u pacjenta po wcześniejszym niepowodzeniu leczenia imatynibem i toksyczności dazatynibu

The use of ponatinib in patient with prior imatinib treatment failure and toxicity of dasatinib

Michał Janowski¹, Edyta Paczkowska^{1, 2}

¹Klinika Hematologii z Oddziałem Transplantacji Szpiku Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

²Zakład Patologii Ogólnej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

Przedrukowano z: *Hematologia* 2020; 11, 2: 101–106

Streszczenie

Wraz z początkiem ery inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI) BCR-ABL1 efekty leczenia przewlekłej białaczki szpikowej uległy diametralnej poprawie. Jednak praktyka kliniczna pokazuje, że mimo skuteczności i dobrej tolerancji pierwszego TKI — imatynibu (IM) — część pacjentów wymaga zastosowania leków II i III generacji z powodu niedostatecznej odpowiedzi molekularnej lub wystąpienia działań niepożądanych. Ponatynib jest lekiem, którego skuteczność dobrze udokumentowano, zwłaszcza u pacjentów leczonych wcześniej co najmniej dwoma innymi TKI oraz u tych z obecnością mutacji T315I. Poniżej zaprezentowano przypadek pacjenta, u którego początkowo obserwowano pierwotną oporność na IM, a następnie działania niepożądane dazatynibu, co doprowadziło do zastosowania TKI III generacji — ponatynibu. Ponatynib okazał się bardzo skuteczny mimo zmniejszonej dawki, jednak w przebiegu leczenia obserwowano występowanie działań niepożądanych.

Słowa kluczowe: ponatynib, przewlekła białaczka szpikowa, Y253H, oporność

Hematologia 2021; 12, supl. A: A1–A6

Abstract

The introduction of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) BCR-ABL1 has dramatically improved the effects of chronic myelogenous leukemia treatment. However, clinical practice shows that, despite the efficacy and good tolerance of the first TKI, imatinib, some patients require second- and third-generation TKI because of inadequate molecular response or side effects. Ponatinib is a drug which efficacy has been well documented especially in patients previously treated with at least two other TKIs and in those with T315I mutation. Here, we present a case of a patient with primary IM resistance followed by dasatinib intolerance. This led to the use of a third-generation TKI, ponatinib which turned out to be very effective despite the reduced dose. However, adverse effects were observed in the course of treatment.

Key words: ponatinib, chronic myeloid leukemia, Y253H, resistance

Hematologia 2021; 12, supl. A: A1–A6

Adres do korespondencji: Edyta Paczkowska, Zakład Patologii Ogólnej, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, ul. Powstańców Wlkp. 72, 70–111 Szczecin, e-mail: edyta.paczowska@pum.edu.pl

Wprowadzenie

Oczekiwana długość życia pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową (CML, *chronic myelogenous leukemia*) niemal nie odbiega od obserwowanej w populacji ogólnej dzięki ciągłemu rozwojowi terapii celowanej, która pozwala przezwyciężyć mechanizmy oporności i personalizować leczenie [1]. Niemniej wraz z wydłużeniem przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) częściej obserwuje się działania niepożądane i objawy toksyczności leczenia. Codzienna praktyka wciąż stawia przed klinicystą nowe wyzwania i wymaga konfrontacji z aktualną wiedzą. Poniżej zaprezentowano przypadek pacjenta, u którego obserwowano koincydencję niekorzystnych zdarzeń, pierwotnej oporności na imatynib (IM), działań niepożądanych dazatynibu (DA) oraz skutecznej lecz obarczonej powikłaniami sercowo-naczyniowymi terapii ponatynibem.

Opis przypadku

Czterdziestotrzyletni mężczyzna został przyjęty do kliniki hematologii w 2012 roku z powodu przypadkowo stwierdzonej w morfologii krwi hiperleukocytozy. Pacjent skarżył się na postępujące od 3 miesięcy osłabienie, utratę 10 kg masy ciała, zlewne poty oraz stany gorączkowe do 39°C. Wywiad chorobowy był obciążony przebytym alkoholowym zapaleniem wątroby oraz nikotynizmem. W badaniu przedmiotowym stwierdzono istotne powiększenie wątroby (dolny brzeg był wyczuwalny 7 cm poniżej prawego łuku żebrowego) oraz śledziony (21 cm poniżej lewego łuku żebrowego). W morfologii krwi obwodowej stwierdzono: liczbę leukocytów 493 G/l, stężenie hemoglobiny 8,1 g/dl oraz liczbę płytek krwi 325 G/l. W obrazie mikroskopowym krwi obserwowano nadmierną proliferację linii granulocytarnej z przesunięciem w lewo: blasty stanowiły 1,5%, promielocyty 2%, mielocyty 24,5%, metamielocyty 6%, pałeczki 19,5%, granulocyty segmentowane 36%, bazofile 6%, eozynofile 3%, a limfocyty 1,5%. W badaniach biochemicznych spośród odchyleń stwierdzono wysoką aktywność dehydrogenazy mleczanowej (1091 j.m./l). Badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej ujawniło hepatomegalię oraz splenomegalię (w osi długiej 21 cm). W leczeniu niezwłocznie zastosowano leukaferezę oraz rozpoczęto leczenie cytoredukcyjne hydroksymocznikiem i cytarabiną podawaną podskórną. Nie wykonywano badania cytogenetycznego szpiku kostnego metodą prążkową GTG, natomiast w badaniu metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, *fluorescent hybridiza-*

tion in situ) rearanżację *BCR/ABL1* obserwowano w 98% komórek. W badaniu cytologicznym szpiku kostnego stwierdzono dominację granulopoezy z obecnością pełnego szeregu rozwojowego komórek prekursorowych. Na podstawie całości obrazu klinicznego rozpoznano CML w fazie przewlekłej (CP, *chronic phase*). Wskaźnik Hasford w wynosił 1215, co pozwoliło zakwalifikować pacjenta do grupy ryzyka pośredniego, natomiast wskaźnik Sokala miał wartość 0,481, co odpowiadało grupie ryzyka niskiego.

W październiku 2012 roku rozpoczęto leczenie IM w dawce 400 mg/dobę. W listopadzie 2012 roku uzyskano całkowitą odpowiedź hematologiczną, a w maju 2013 roku — minimalną odpowiedź cytogenetyczną (mCyR, *minimal cytogenetic response*). Z powodu niedostatecznej odpowiedzi na leczenie w lipcu 2013 roku wykonano badanie w kierunku obecności mutacji w obrębie domeny kinazowej (KD, *kinase domain*) kinazy tyrozynowej *BCR-ABL1*. Badanie ujawniło obecność mutacji *Y253H* odpornej na IM oraz nilotynib. W lipcu 2013 roku, kierując się oznaczoną wrażliwością mutacji KD, zmieniono leczenie na DA w dawce 100 mg/dobę stosowany w ramach programu lekowego. W sierpniu 2014 roku stwierdzono ciężką małopłytkowość (27 G/l), dlatego wstrzymano leczenie DA, a po miesiącu kontynuowano terapię, stosując naprzemiennie dazatynib (DA) w dawkach 50 mg/dobę i 100 mg/dobę. Ze względu na utrzymującą się małopłytkowość wykonano biopsję szpiku. Wynik badania cytologicznego sugerował mielotoksyczny wpływ DA — z tego powodu dawkę zmniejszono do 50 mg/dobę. Pacjent uzyskał większą odpowiedź molekularną (MMR, *major molecular response*) w marcu 2016 roku. W maju 2016 roku był hospitalizowany w klinice hematologii z powodu zapalenia płuc oraz posocznicy o etiologii *Parabacteroides distasonis*. Następnie, z powodu utrzymującej się małopłytkowości 3. stopnia według CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*), odstawiono DA oraz zastosowano prednizon w dawce 20 mg/dobę. Pacjenta konsultowano z ośrodkiem transplantologicznym, rozważając wskazania do zabiegu przeszczepienia allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*), co w przypadku pogłębiania się małopłytkowości i niemożności kontynuowania terapii stanowiłoby opcję terapeutyczną. Ostatecznie odstąpiono od procedury allo-HSCT i powrócono do leczenia zmniejszoną do 50 mg/dobę dawką DA, jednakże w badaniu z lipca 2016 roku stwierdzono utratę MMR.

W sierpniu 2016 roku, z powodu wysięku z opłucnej i zmian zapalnych w płucach, pacjent był diagnozowany w klinice torakochirurgii, gdzie rozpoznano gruźlicę płuc, co potwierdzono w badaniach mikrobiologicznym oraz histopatologicznym tkanki pobranej metodą torakoskopii. Następnie zastosowano leczenie przeciwpłatkowe z dobrym efektem. Hospitalizacja była powikłana porażoną niedrożnością przewodu pokarmowego. Po zakończeniu wstępnej fazy leczenia gruźlicy w listopadzie 2016 roku, w trakcie fazy kontynuacji, powrócono do leczenia DA w dawce 50 mg/dobę, które przerywano z powodu nawracających wysięków w opłucnej. Wysięki weryfikowano pod względem etiologii gruźliczej, a wykonane badania jednoznacznie wskazywały na skuteczne wyleczenie infekcji.

Poziom transkryptu BCR-ABL1 w grudniu 2016 roku pozostawał wysoki i nie obniżył się do marca 2017 roku. Uznano, że przyczynami nieskuteczności leczenia i nieuzyskania odpowiedzi molekularnej były zmniejszona dawka oraz przerwy w terapii DA. Ostatecznie z tego powodu w maju 2017 roku zakończono leczenie DA i zakwalifikowano pacjenta do leczenia TKI III generacji, tj. ponatynibem, który pozyskano od firmy farmaceutycznej w ramach programu wczesnego dostępu do leków innowacyjnych. Ponatynib stosowano początkowo w dawce 45 mg/dobę, którą zredukowano do 15 mg/dobę z powodu utrzymującej się małopłytkowości 2. stopnia według CTCAE. Trzecia linia leczenia mimo znaczącego zmniejszenia dawki pozwoliła na osiągnięcie MMR w październiku 2019 roku, czyli po 17 miesiącach terapii. W trakcie obserwacji u pacjenta pojawiło się nadciśnienie tętnicze skutecznie leczone małą dawką inhibitora konwertazy angiotensyny. Następnie pacjent zgłosił dolegliwości dławicowe i pogorszenie tolerancji wysiłku, co poskutkowało pogłębieniem diagnostyki kardiologicznej i wykonaniem próby wysiłkowej, której wynik okazał się dodatni. Jednakże, mimo rozpoznania choroby niedokrwiennej serca, diagnostykę inwazyjną odroczone ze względu na współistniejącą małopłytkowość 2. stopnia według CTCAE i spodziewane trudności w terapii przeciwpłatkowej po leczeniu interwencyjnym.

Podjęto decyzję o leczeniu zachowawczym; u pacjenta wdrożono leczenie farmakologiczne choroby niedokrwiennej serca, w tym leczenie przeciwpłatkowe, oraz korekcję hiperlipidemii i nadciśnienia tętniczego z dobrym efektem. Chory po wielu namowach zdecydował o zaprzestaniu palenia papierosów. Obecnie pozostaje pod stałą opieką oddziału dziennego kliniki hematologii, gdzie kontynuowane jest leczenie onkologiczne ponatynibem.

Dyskusja

Nabyte mutacje punktowe KD BCR-ABL1 są ważną przyczyną oporności na leczenie TKI. Jak wykazali Jiang i wsp. [2], obecność mutacji *Y253H* istotnie zwiększa ryzyko rozwoju nowych mutacji i w konsekwencji prowadzi do oporności na DA. Podobną zależność obserwowano w odniesieniu do IM [3]. W opisanym przypadku nie oznaczano statusu mutacji KD po utracie odpowiedzi pacjenta na DA, ponieważ wiązano ją ze zmniejszeniem dawki oraz przerwami w terapii, ostatecznie stwierdzając nietolerancję DA. Nie można jednak wykluczyć, że taka mogła wystąpić.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem DA obserwowano małopłytkowość u około 22% leczonych pacjentów, w 11–16% przypadków w stopniu 3. lub 4. [4–6]. Natomiast w badaniach eksperymentalnych wykazano hamujący wpływ DA na trombopoezę [7]. U opisywanego chorego obserwowano utrzymującą się małopłytkowość, która była przyczyną istotnego zmniejszenia dawki oraz przerw w terapii, co wpłynęło negatywnie na skuteczność leczenia.

U pacjenta wystąpiły powikłania infekcyjne, takie jak posocznica bakteryjna, a następnie gruźlica płuc, które można wiązać ze stosowanym leczeniem. Zarówno w odniesieniu do IM i DA, jak i nilotynibu udowodniono działanie immunosupresyjne wyrażone jako hamowanie proliferacji i aktywacji limfocytów T [8]. Natomiast reaktywacja lub nowe zakażenie prątkami gruźlicy w populacji pacjentów leczonych TKI najczęściej jest obserwowane w trakcie leczenia IM [9, 10]. Istnieją pojedyncze doniesienia dotyczące wystąpienia gruźlicy w trakcie przyjmowania DA, który raczej zwiększa skłonność pacjentów do reaktywacji zakażeń wirusowych, głównie wirusem cytomegalii (CMV, *cytomegalovirus*) i zapalenia wątroby typu B (HBV, *hepatitis B virus*) [11]. Co interesujące, wykazano, że *in vitro* DA wspiera mechanizmy komórkowej odpowiedzi immunologicznej przeciwko prątkom gruźlicy [12]. U opisywanego pacjenta gruźlica płuc wystąpiła jednocześnie z wysiękiem w jamie opłucnej. Późniejsze wysięki nie były spowodowane zakażeniem i ostatecznie doprowadziły do zmiany leczenia. Skuteczną opcją terapeutyczną — zgodnie z rekomendacjami *European LeukemiaNet* (ELN) w tej sytuacji mógł być — bosutynib i ponatynib, które są aktywne w przypadku mutacji *Y253H* [13, 14]. Jednakże nie były one wówczas objęte refundacją w ramach programu lekowego, co pozostawa-

je aktualne i dziś w przypadku ponatynibu*. Lek ten był wówczas dostępny w ramach *Donation Program*. W związku z tym u pacjenta zastosowano ponatynib który jako paninhibitor opracowano w celu przezwyciężenia oporności na inne TKI, zwłaszcza w przypadku mutacji *T315I*.

W przedstawionym przypadku zastosowanie ponatynibu u chorego pozwoliło nie tylko dobrze kontrolować chorobę, ale również odroczyć procedurę allo-HSCT. Ze względu na występowanie poważnych powikłań w postaci zdarzeń sercowo-naczyniowych w przebiegu leczenia ponatynibem niewątpliwie istotne jest wykazanie w badaniach klinicznych oraz typu *real life*, że zredukowane dawki leku pozwalają na utrzymanie skuteczności leczenia [15, 16]. Stwierdzono, że mimo zmniejszenia dawki leku odsetek pacjentów, u których utrzymała się odpowiedź na poziomie MCyR, wynosił 96%, a w przypadku pacjentów, którzy wcześniej uzyskali MMR — 90% [15]. W tym samym badaniu dowiedziono, że obecność czynników ryzyka (nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, hipercholesterolemia, otyłość) istotnie zwiększa częstość powikłań naczyniowych. U pacjentów nieobciążonych wymienionymi czynnikami ryzyka ryzyko względne (RR, *relative risk*) zdarzeń sercowo-naczyniowych wynosiło 0,4 (95-proc. przedział ufności [CI, *confidence interval*] 0,2–0,7), u chorych z jednym czynnikiem ryzyka 0,8 (95% CI, 0,5–1,2), a u pacjentów obciążonych co najmniej 2 czynnikami ryzyka — 2,2 (95% CI, 1,5–3,3). Chan i wsp. [16] wykazali związek mniejszej dawki ponatynibu z częstością niedrożności tętnic (AOE, *arterial occlusive events*) oraz odwrotną korelację konsultacji kardiologicznych z AOE. Pełniejszych danych można się spodziewać po opublikowaniu wyników aktualnie prowadzonego wieloośrodkowego badania II fazy (OPTIC, *Ponatinib in participants with resistant chronic phase chronic myeloid leukemia [CP-CML] to characterize the efficacy and safety of a range of doses*). Należy jednak podkreślić, że ponatynib w głównej mierze stosuje się u pacjentów wcześniej leczonych innymi TKI, które również zwiększają ryzyko tych powikłań [17], w związku z czym działania niepożądane leków mogą się kumulować. Dane z badań typu *real life* wskazują, że ponatynib charakteryzuje się dużą skutecznością; 81,8% pacjentów uzyskuje MMR w 18. miesiącu leczenia. Według szacunków występowanie powikłań sercowo-naczyniowych dotyczy 46,8% chorych [1]. Sugeruje się, że u pacjentów, u których ryzyko

sercowo-naczyniowe oceniono jako umiarkowane według karty ryzyka SCORE (*Systematic COronary Risk Evaluation*), powinno się rozpoczynać leczenie dawką 30 mg/dobę z jej redukcją do 15 mg/dobę po osiągnięciu CCyR lub MMR [18, 19]. Z kolei pacjenci, których odpowiedź oceniono jako MMR w trakcie leczenia innymi TKI, powinni być leczeni dawką 15 mg/dobę z możliwością jej zwiększenia w przypadku niezadowolającej odpowiedzi. Nie ma, jak dotąd, jasnych wytycznych dotyczących terapii przeciwpłytkowej podczas leczenia ponatynibem jako prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Jak już wspomniano, w związku z nietolerancją DA u opisywanego pacjenta rozważano przeprowadzenie allo-HSCT. Jak wynika z retrospektywnej analizy badań klinicznych, 2-letnie OS u pacjentów w CP CML z mutacją *T315I* poddanych allo-HSCT wyniosło 55,8% w porównaniu z 72,7% w przypadku chorych leczonych ponatynibem, wskazując, że jest to cenna alternatywa [20].

Podsumowanie

Zastosowanie ponatynibu jest wartościową opcją terapeutyczną u chorych w CP CML. Podczas stosowania leków obciążonych występowaniem powikłań kardiologicznych niezwykle cenna pozostaje współpraca hematologa i kardiologa, która może istotnie wpłynąć na zarządzanie ryzykiem terapii i zaowocować zmniejszeniem częstości powikłań. Obecnie rozwój kardiologii sprawia, że ta współpraca staje się coraz bardziej efektywna.

Piśmiennictwo

1. Heiblig M, Rea D, Chrétien ML, et al. Ponatinib evaluation and safety in real-life chronic myelogenous leukemia patients failing more than two tyrosine kinase inhibitors: the PEARL observational study. *Exp Hematol*. 2018; 67: 41–48, doi: 10.1016/j.exphem.2018.08.006, indexed in Pubmed: 30195076.
2. Jiang Q, Qin YZ, Lai YY, et al. Patients with Philadelphia-positive leukemia with Y253H or F359V mutation have a high risk of developing new mutations in the setting of dasatinib resistance. *Leuk Lymphoma*. 2015; 56(7): 2075–2081, doi: 10.3109/10428194.2014.982639, indexed in Pubmed: 25379619.
3. Soverini S, Gnani A, Colarossi S, et al. Philadelphia-positive patients who already harbor imatinib-resistant Bcr-Abl kinase domain mutations have a higher likelihood of developing additional mutations associated with resistance to second- or third-line tyrosine kinase inhibitors. *Blood*. 2009; 114(10): 2168–2171, doi: 10.1182/blood-2009-01-197186, indexed in Pubmed: 19589924.
4. Nakamae H, Fujisawa S, Ogura M, et al. Dasatinib versus imatinib in Japanese patients with newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia: a subanalysis of the DASISION 5-year final report. *Int J Hematol*. 2017; 105(6): 792–804, doi: 10.1007/s12185-017-2208-2, indexed in Pubmed: 28341918.

*Od września 2020 r. lek jest w Polsce refundowany w ramach programów lekowych B.14 i B.65

5. Maiti A, Cortes JE, Patel KP, et al. Long-term results of front-line dasatinib in chronic myeloid leukemia. *Cancer*. 2020; 126(7): 1502–1511, doi: 10.1002/cncr.32627, indexed in Pubmed: 31999839.
6. Chen R, Wang F, Zhang X, et al. Severe thrombocytopenia after dasatinib treatment in a patient with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia. *Onco Targets Ther*. 2015; 8: 955–957, doi: 10.2147/OTT.S83961, indexed in Pubmed: 25960668.
7. Mazharian A, Ghevaert C, Zhang L, et al. Dasatinib enhances megakaryocyte differentiation but inhibits platelet formation. *Blood*. 2011; 117(19): 5198–5206, doi: 10.1182/blood-2010-12-326850, indexed in Pubmed: 21385851.
8. Steegmann JL, Cervantes F, le Coutre P, et al. Off-target effects of BCR-ABL1 inhibitors and their potential long-term implications in patients with chronic myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2012; 53(12): 2351–2361, doi: 10.3109/10428194.2012.695779, indexed in Pubmed: 22616642.
9. Daniels JMA, Vonk-Noordegraaf A, Janssen JJ, et al. Tuberculosis complicating imatinib treatment for chronic myeloid leukaemia. *Eur Respir J*. 2009; 33(3): 670–672, doi: 10.1183/09031936.00025408, indexed in Pubmed: 19251803.
10. Steegmann JL, Baccarani M, Breccia M, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia. *Leukemia*. 2016; 30(8): 1648–1671, doi: 10.1038/leu.2016.104, indexed in Pubmed: 27121688.
11. Bhatnagar V, Adelakun A, Kendall T, et al. Diseases at the crossroads: chronic myelogenous leukemia and tuberculosis. *Arch Iran Med*. 2015; 18(1): 65–68, doi: 0151801/AIM.0015, indexed in Pubmed: 25556390.
12. Wehrstedt S, Kubis J, Zimmermann A, et al. The tyrosine kinase inhibitor dasatinib reduces the growth of intracellular Mycobacterium tuberculosis despite impairing T-cell function. *Eur J Immunol*. 2018; 48(11): 1892–1903, doi: 10.1002/eji.201847656, indexed in Pubmed: 30242834.
13. Khoury HJ, Cortes J, Kantarjian H, et al. Bosutinib is active in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib and dasatinib and/or nilotinib therapy failure. *Blood*. 2012; 119(15): 3403–3412, doi: 10.1182/blood-2011-11-390120, indexed in Pubmed: 22371878.
14. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al. European Leukemia-Net 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020; 34(4): 966–984, doi: 10.1038/s41375-020-0776-2, indexed in Pubmed: 32127639.
15. 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.
16. Dorer DJ, Knickerbocker RK, Baccarani M, et al. Impact of dose intensity of ponatinib on selected adverse events: multivariate analyses from a pooled population of clinical trial patients. *Leuk Res*. 2016; 48: 84–91, doi: 10.1016/j.leukres.2016.07.007, indexed in Pubmed: 27505637.
17. Moslehi JJ, Deininger M. Tyrosine kinase inhibitor-associated cardiovascular toxicity in chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2015; 33(35): 4210–4218, doi: 10.1200/JCO.2015.62.4718, indexed in Pubmed: 26371140.
18. Iurlo A, Cattaneo D, Orofino N, et al. Low-dose ponatinib in intolerant chronic myeloid leukemia patients: a safe and effective option. *Clin Drug Investig*. 2018; 38(5): 475–476, doi: 10.1007/s40261-018-0623-7, indexed in Pubmed: 29363026.
19. Molica M, Scalzulli E, Colafigli G, et al. Insights into the optimal use of ponatinib in patients with chronic phase chronic myeloid leukaemia. *Ther Adv Hematol*. 2019; 10: 2040620719826444, doi: 10.1177/2040620719826444, indexed in Pubmed: 30854182.
20. Nicolini FE, Basak GW, Kim DW, et al. Overall survival with ponatinib versus allogeneic stem cell transplantation in Philadelphia chromosome-positive leukemias with the T315I mutation. *Cancer*. 2017; 123(15): 2875–2880, doi: 10.1002/cncr.30558, indexed in Pubmed: 28387926.

Komentarz

Przedstawiony przypadek dotyczy pacjenta z przewlekłą białaczką szpikową (CML, *chronic myelogenous leukemia*), u którego obserwowano pierwotną, mutacyjną (obecność mutacji *Y253H*) oporność na imatynib. Mutacja ta powoduje również oporność na nilotynib, z tego względu u chorego zmieniono inhibitor na dasatynib. Zastosowanie dasatynibu początkowo pozwoliło uzyskać dobry efekt terapii, jednakże działania niepożądane leku, takie jak małopłytkowość, powikłania infekcyjne, płyn w jamach opłucnowych, nie pozwoliły na kontynuację leczenia. Przerwy w terapii związane z działaniami ubocznymi leku spowodowały utratę odpowiedzi molekularnej. W tej sytuacji u chorego zastosowano ponatynib w początkowej dawce 45 mg/dobę, następnie, ze względu na małopłytkowość 15 mg/

/dobę, co pozwoliło uzyskać większą odpowiedź molekularną (MMR, *major molecular response*).

Ponatynib należy do inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI, *tyrosine kinase inhibitors*) BCR-ABL1 III generacji i charakteryzuje się większą siłą działania niż pozostałe TKI. Ponatynib został zaaprobowany przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) w dawce początkowej 45 mg. W tej dawce lek wykazuje jednak istotną toksyczność związaną ze zwiększoną częstością zakrzepicy tętniczej. Z tego względu eksperci *European LeukemiaNet* (ELN) zalecają stosowanie ponatynibu w mniejszej dawce początkowej — 15 mg lub 30 mg. Dawka 45 mg powinna być stosowana jedynie u chorych z mutacją *T315I*, z mutacjami złożonymi (*compound*)

oraz w zaawansowanych fazach CML. Wyniki badania OPTIC (*Ponatinib in participants with resistant chronic phase chronic myeloid leukemia [CP-CML] to characterize the efficacy and safety of a range of doses*) wskazują, że przy rozpoczęciu terapii od dawki 45 mg/dobę możliwe jest jej zmniejszenie w przypadku uzyskania odpowiedzi molekularnej poniżej 1% poziomu transkryptu BCR-ABL1.

U opisywano pacjenta, mimo zmniejszenia początkowej dawki leku z 45 mg do 15 mg/dobę ze względu na małopłytkowość, pojawiły się objawy choroby wieńcowej pod postacią wystąpienia dolegliwości dławicowych i pogorszenia tolerancji

wysiłku. Ze względu na współistniejącą małopłytkowość nie zdecydowano się na diagnostykę inwazyjną stanu naczyń wieńcowych. Pacjent pozostaje pod ścisłą opieką hematologa i kardiologa, zgodnie z zaleceniami ekspertów ELN są u niego monitorowane i w miarę możliwości eliminowane takie czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, jak nadciśnienie tętnicze i hiperlipidemia, zaprzestał ponadto palenia tytoniu. W przypadku nawracania objawów choroby wieńcowej u chorego należy rozważyć diagnostykę inwazyjną naczyń i ewentualną zmianę leczenia na TKI o mniejszej toksyczności naczyniowej — bosutynib.

dr hab. n. med. Joanna Góra-Tybor, prof. UMED
Klinika Hematologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi