

Lek. Krzysztof Myśliwiec

**Ocena przebiegu klinicznego przewlekłej białaczki szpikowej
u chorych leczonych imatynibem w pierwszej linii terapii
- analiza jednośrodkowa**

Rozprawa na stopień naukowy doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne

Promotor: prof. dr hab. Krzysztof Lewandowski



Kolegium Nauk Medycznych

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Poznań 2021

*Panu Profesorowi Krzysztofowi Lewandowskiemu
składam serdeczne podziękowania
za udzieloną pomoc, opiekę naukową
oraz wsparcie merytoryczne*

SPIS TREŚCI

1. WSTĘP.....	9
1.1. Wprowadzenie.....	9
1.2. Przewlekła białaczka szpikowa (PBSz).....	12
1.2.1. Epidemiologia choroby.....	14
1.2.2. Przebieg kliniczny choroby.....	14
1.2.3 Strategia postępowania diagnostycznego w przypadku podejrzenia PBSz.....	15
1.2.4 Metody leczenia przewlekłej białaczki szpikowej.....	16
1.2.4.1. Interakcje innych leków z poszczególnymi inhibitorami kinazy tyrozynowej BCR-ABL.....	20
1.2.4.2. Monitorowanie odpowiedzi na leczenie za pomocą inhibitorów kinazy tyrozynowej BCR-ABL.....	20
1.2.4.3. Sytuacje szczególne u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową kwalifikowanych do leczenia.....	24
2. CELE BADANIA.....	25
3. MATERIAŁ I METODY.....	26
3.1. Charakterystyka grupy badanej.....	26
3.1.1. Kryteria włączenia i wyłączenia do badań.....	27
3.1.2. Kryteria i skale oceny ryzyka niepomyślnego przebiegu przewlekłej białaczki szpikowej.....	27
3.1.3. Stosowane metody oceny klinicznej i laboratoryjnej chorych.....	28
3.1.3.1. Ocena cytogenetyczna.....	30
3.1.3.2. Ocena molekularna.....	31
3.2. Zgoda Komisji Bioetycznej UMP na prowadzenie badań.....	32

3.3. Analiza statystyczna uzyskanych wyników badań.....	32
4. WYNIKI.....	33
4.1. Charakterystyka grup badanych.....	33
4.1.1. Analiza rozkładu wieku i płci w grupach badanych.....	33
4.1.2. Analiza zmian w wynikach morfologii krwi, rozmazie krwi i szpiku u u chorych na PBSz w chwili rozpoznania choroby.....	34
4.1.3. Charakterystyka i częstość występowania określonych form transkryptu BCR-ABL w badanych grupach chorych na przewlekłą białaczkę szpikową.....	36
4.1.4. Częstość występowania powiększenia śledziony (splenomegalii) w grupie badanej (ZG) oraz w grupie porównawczej (PZ).....	37
4.1.5. Charakterystyka częstości i rodzajów chorób współistniejących.....	38
4.1.6. Częstość oraz charakter chorób współistniejących w ocenianych grupach chorych na przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej w oparciu o analizę porównawczą z użyciem indeksu chorób towarzyszących Charlson Comorbidity Index (CCI) oraz Cumulative Illness Rating Scale (CIRS).....	40
4.1.7. Ocena ryzyka niepomyślnego przebiegu przewlekłej białaczki szpikowej według skali Sokala i Hasforda.....	43
4.2. Ocena przestrzegania zaleceń leczniczych.....	45
4.3. Ocena tolerancji leczenia imatynibem.....	46
4.3.1. Objawy uboczne terapii imatynibem.....	46
4.3.1.1. Toksyczność hematologiczna.....	46
4.3.1.2. Toksyczność niehematologiczna.....	47
4.3.1.3. Ocena toksyczności IM w zakresie innych tkanek i narządów.....	50

4.4. Ocena odpowiedzi na imatynib u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej.....	51
4.4.1. Częstość oporności na leczenie.....	54
4.5. Czynniki wpływające na wynik leczenia imatynibem.....	54
4.6. Ocena przeżycia całkowitego.....	68
4.6.1. Ocena przeżycia całkowitego (OS) w zależności od charakteru odpowiedzi na leczenie pierwszej linii imatynibem.....	70
4.6.2. Ocena przeżycia całkowitego (OS) w zależności od wyników badań laboratoryjnych i chorób współistniejących.....	71
5. DYSKUSJA.....	75
6. WNIOSKI.....	87
7. WYKAZ TABEL.....	88
8. WYKAZ RYCIN.....	92
9. STRESZCZENIE.....	95
10. ABSTRACT.....	98
11. PIŚMIENNICTWO.....	101
12. ANEKS – ZGODA KOMISJI BIOETYCZNEJ.....	112

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

ABL	gen ABL (ang. V-abl Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1)
allo-HSCT	allogeniczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych (ang. allogeneic hematopoietic stem cell transplantation)
AlAT	aminotransferaza alaninowa
AspAT	aminotransferaza asparaginianowa
BCR	gen BCR (ang. breakpoint cluster region)
BCR-ABL1	fuzyjny gen BCR-ABL1
CCA	dodatkowe zaburzenia cytogenetyczne (ang. concomitant chromosomal aberrations)
CCA Ph+	klonalne zaburzenia cytogenetyczne w kolnie komórek Filadelfia dodatnich (ang. clonal chromosome abnormalities Philadelphia+)
CCI	wskaźnik chorób współwystępujących wg Charlson (ang. Charlson Comorbidity Index)
CCyR	całkowita odpowiedź cytogenetyczna (ang. complete cytogenetic response)
CHR	całkowita odpowiedź hematologiczna (ang. complete hematologic response)
CIRS	ocena obciążenia pacjenta chorobami współistniejącymi (ang. Cumulative Illness Reality Scale)
CML	przewlekła białaczka szpikowa (ang. chronic myeloid leukemia)
CMR	całkowita odpowiedź molekularna (ang. complete molecular response)
CTCAE	wspólne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych (ang. common terminology criteria for adverse events)
DAZA	dazatynib
DMR	głęboka odpowiedź molekularna (ang. deep molecular response)
ECHO	echokardiografia
ECOG	skala sprawności ECOG (ang. Eastern Cooperative Oncology Group)

EKG	elektrokardiografia
EFS	przeżycie wolne od zdarzeń (ang. event-free survival)
ELN	Europejska Grupa Białaczkowa (ang. European LeukemiaNet)
ELTS	wskaźnik przeżycia długoterminowego EUTOS (ang. Eutos long-term survival)
EUTOS	wskaźnik prognostyczny EUTOS (ang. European Treatment and Outcome Study)
FFS	przeżycie wolne od niepowodzeń (ang. failure-free survival)
FISH	fluorescencyjna hybrydyzacja in situ (ang. fluorescent in situ hybridization)
ft3	trójiodotyronina
ft4	tyroksyna
GTG	badanie cytogenetyczne metodą klasyczną GTG (ang. G-bands by trypsin using Giemza)
GvHD	choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (ang. graft versus host disease)
HCT-CI	wskaźnik chorób współistniejących do transplantacji komórek krwiotwórczych (ang. Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index)
IM	imatynib (ang. imatinib)
mCyR	mniejsza odpowiedź cytogenetyczna (ang. minor cytogenetic response)
minCyR	minimalna odpowiedź cytogenetyczna (ang. minimal cytogenetic response)
MR4.5	odpowiedź molekularna z $\geq 4,5$ -krotną logarytmiczną redukcją ilości kopii transkryptu (ang. molecular response 4.5)
MR4.0	odpowiedź molekularna z ≥ 4 -krotną logarytmiczną redukcją ilości kopii transkryptu (ang. molecular response 4.0)
nested-PCR	gniazdowe PCR – reakcja polimerazy (ang. nested polymerase chain reaction)
NILO	nilotinib
no CyR	brak odpowiedzi cytogenetycznej (ang. no cytogenetic response)
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
PBSz	przewlekła białaczka szpikowa

PCyR	częściowa odpowiedź cytogenetyczna (ang. partial cytogenetic response)
PFS	przeżycie wolne od progresji (progression-free survival)
PH	Poradnia Hematologiczna
Ph(+)	chromosom Filadelfia obecny (ang. Philadelphia chromosome)
PTPBSz	program terapeutyczny leczenia przewlekłej białaczki szpikowej
ROS	reaktywne rodniki tlenu (ang. reactive oxygen species)
RQ-PCR	ilościowa reakcja łańcuchowa polimerazy w czasie rzeczywistym (ang. real time quantitative polymerase chain reaction)
RT-PCR	reakcja łańcuchowa polimerazy poprzedzona odwrotną transkrypcją (ang. reverse transcriptase polymerase chain reaction)
TFR	remisja choroby bez leczenia (ang. treatment free remission)
TKI	inhibitor kinazy tyrozynowej (ang. tyrosine kinase inhibitor)
TRM	ryzyko zgonu związanego z transplantacją (ang. transplant related mortality)
TSH	tyreotropina
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)

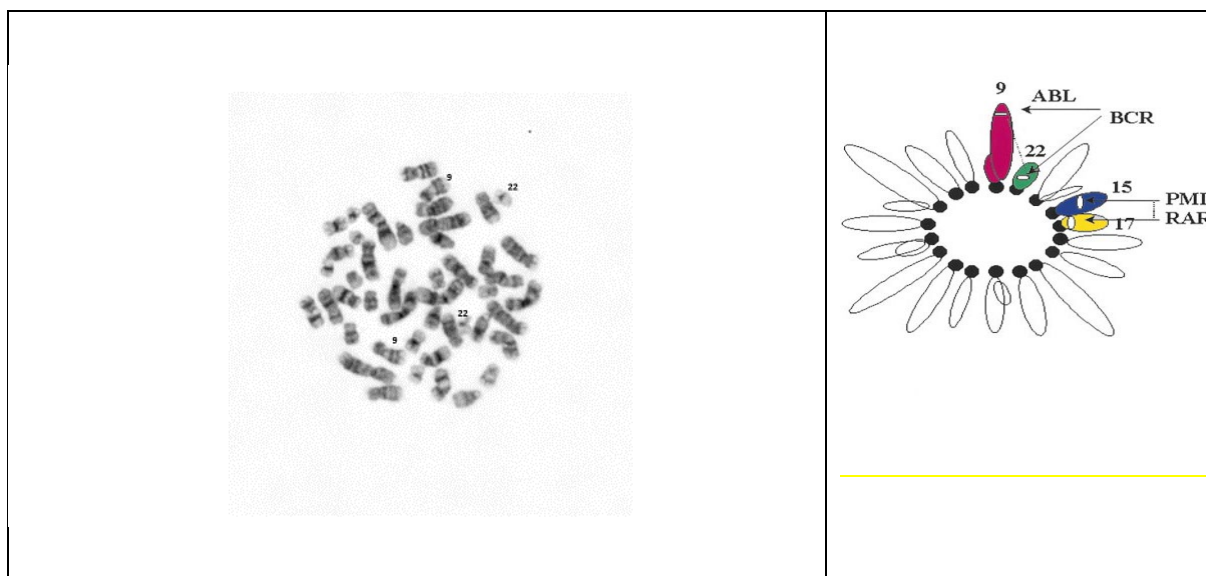
1. WSTĘP

1.1. Wprowadzenie

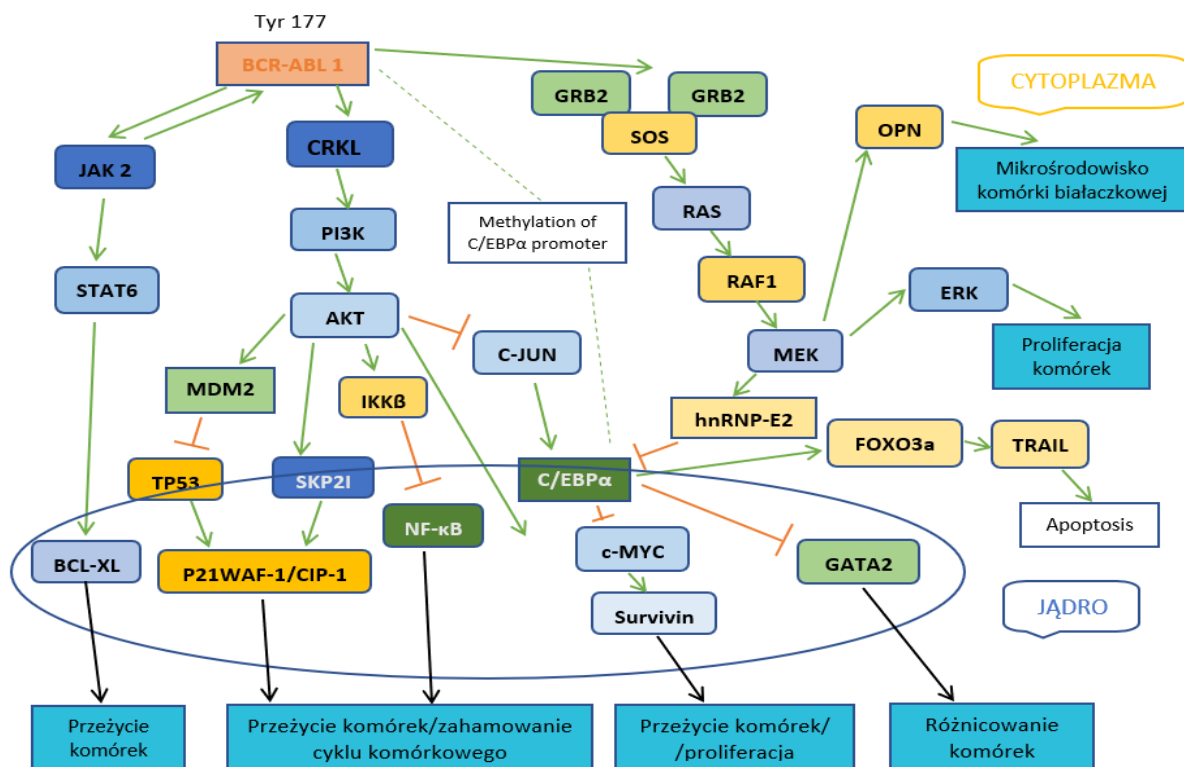
Przewlekła białaczka szpikowa (PBSz) jest klonalną chorobą komórki macierzystej szpiku. Szczegółowy mechanizm transformacji nowotworowej komórki macierzystej szpiku w tej chorobie nie został dotąd w pełni poznany. Wykazano jednak, że większość objawów chorobowych jest wynikiem obecności translokacji zrównoważonej $t(9;22)(q34;q11)$ [2,5] prowadzącej do powstania genu BCR-ABL kodującego nieprawidłowe białko fuzyjne – kinazę tyrozynową *BCR-ABL1*.

Termin „białaczka” w odniesieniu do PBSz po raz pierwszy pojawił się w 1845 roku za sprawą opisu dwóch przypadków choroby zaprezentowanych niezależnie przez Johna Hughes Bennetta z Szkocji i Rudolfa Virchowa z Niemiec. Pod koniec XIX wieku chorobę nazwano „przewlekłą białaczką szpikową”. W 1951 roku William Dameshek umieścił PBSz w nowej kategorii chorób - choroby mieloproliferacyjne, co znalazło wyraz w zaproponowanej wówczas klasyfikacji nowotworów układu krwiotwórczego. W 1960 roku Peter Nowell z Uniwersytetu Pensylwanii oraz David Hungerford z Instytutu Badań nad Rakiem (Institute for Cancer Research) w Filadelfii opisali występowanie nieprawidłowego chromosomu u chorych na PBSz [11]. W 1973 roku Janet D. Rowley z Chicago University odkryła, że chromosom ten jest wynikiem translokacji materiału genetycznego pomiędzy chromosomami 9 i 22 pary - $t(9;22)(q34;q11)$ [12]. W latach 80-tych XX wieku przedstawiono molekularny mechanizm prowadzący do powstania genu fuzji *BCR-ABL1*. W skrócie polega on na przeniesieniu fragmentu genu *BCR* (ang. breakpoint cluster region), znajdującego się na chromosomie 22 w rejonie q11 w rejon q34 na chromosomie 22 zawierający sekwencję genu *ABL* (ang. V-abl Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1). Translokacja ta prowadzi do powstania genu fuzyjnego *BCR-ABL1* kodującego białko o zachowanych właściwościach kinazy tyrozynowej c-ABL. Jednym ze skutków wyżej wymienionej translokacji jest konstytutywna wysoka aktywność kinazy tyrozynowej BCR-ABL w cytoplazmie komórek macierzystych szpiku, co prowadzi do ich niekontrolowanej proliferacji, a także wielorakich zaburzeń funkcji (np. zakłócenia adhezji, upośledzenie procesu apoptozy, niestabilności genomowej). Wymieniona translokacja ma charakter translokacji zrównoważonej. Innym jej skutkiem jest powstanie drugiego genu fuzyjnego na chromosomie 22 – *ABL1-BCR*. Jego funkcja nie jest jak dotąd poznana.

Jedną z hipotez tłumaczących mechanizm translokacji jest ta przedstawiona przez Neves i wsp. [13] wiążąca fakt możliwej jej powstania bezpośrednim sąsiedztwem chromosom 9 – 22 pary w trakcie metafazy procesu podziału jądra komórkowego.

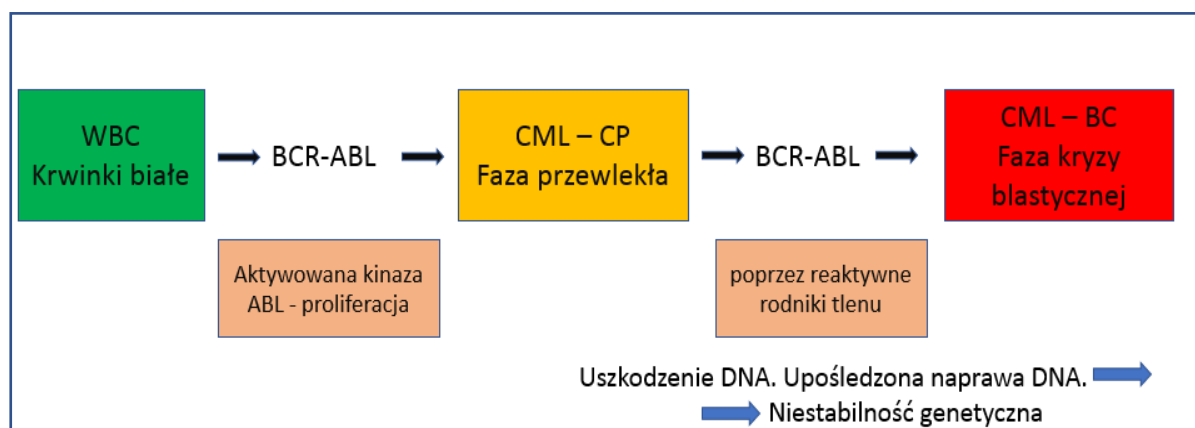


Rycina 1. Prawdopodobny mechanizm prowadzący do powstania translokacji t(9;22) u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową - chromosomu Philadelphia [121]



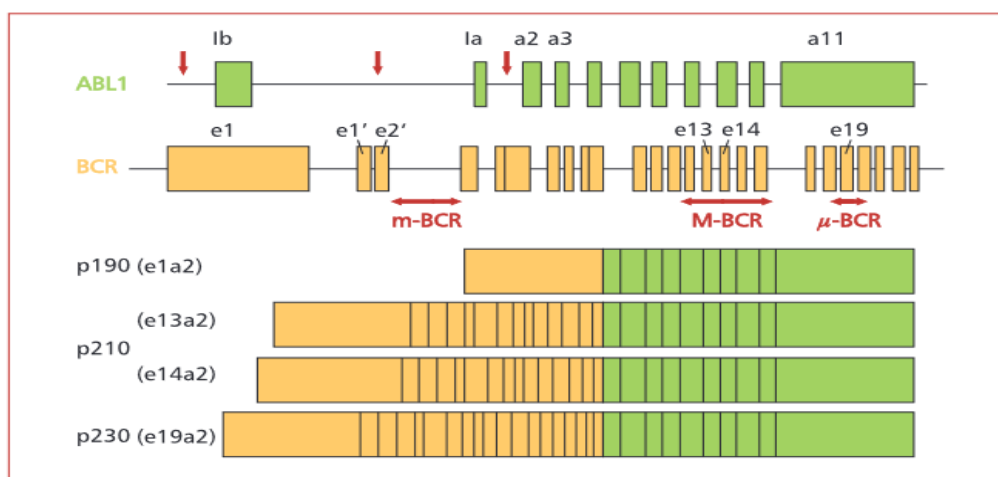
Rycina 2. Wpływ wysokiej konstytutywnej aktywności kinazy tyrozynowej BCR-ABL1 na funkcje życiowe komórek mieloidalnych szpiku [14]

Stała konstytutywna aktywność kinazy tyrozynowej BCR-ABL prowadzi także do generacji wolnych rodników (reactive oxygen species, ROS). Skutkiem tego procesu jest uszkodzenie materiału genetycznego komórek macierzystych i ich niestabilność genomowa. Generacja wolnych rodników jest prawdopodobnie głównym powodem ewolucji cytogenetycznej i molekularnej choroby w przypadkach nieleczonych lub w których stosowane leczenie nie prowadzi do uzyskania odpowiedzi optymalnej [15].



Rycina 3. Wpływ wysokiej konstytutywniej aktywności kinazy tyrozynowej BCR-ABL1 na generację wolnych rodników i transformację choroby do faz bardziej zaawansowanych.

W zależności od miejsca pęknięcia w obrębie genu BCR zlokalizowanego na chromosomie 22 pary powstają różnego typu transkrypty mRNA, kodujące określone białka fuzyjne BCR-ABL. Najczęstsze z nich to kinazy tyrozynowe BCR-ABL p190, p210 i p230 [5]. Mechanizm powstania poszczególnych typów transkryptu przedstawiono na Rycinie 4.



Rycina 4. Struktura genu *ABL1* i *BCR* oraz możliwe rodzaje mRNA kodujące białka fuzyjne BCR-ABL1 o właściwościach kinazy tyrozynowej. Strzałkami zaznaczono miejsca pęknięcia w obrębie genu *ABL1* i obszary pęknięć genu *BCR* [25]

1.2. Przewlekła białaczka szpikowa (PBSz)

W naturalnym przebiegu PBSz wyodrębniono 3 fazy choroby: fazę przewlekłą występującą u większości pacjentów (90-95%) w chwili rozpoznania nowotworu, fazę akceleracji oraz fazę przełomu blastycznego. Szczegółowe kryteria rozpoznania PBSz przedstawiono w Tabeli 1.

Tabela 1. Kryteria rozpoznania fazy akceleracji i kryzy blastycznej przewlekłej białaczki szpikowej (wg WHO, zmodyfikowano)

<i>Kryteria rozpoznania fazy akceleracji (konieczna obecność przynajmniej jednego objawu)</i>
• Odsetek blastów we krwi obwodowej lub szpiku 10–19% • Bazofilia $\geq 20\%$ • Małopłytkowość $< 100\,000/\text{ml}$ (niezwiązana z leczeniem) • Nadpłytkowość $> 1\,000\,000/\text{ml}$ (oporna na leczenie) • Klonalna ewolucja cytogenetyczna (dodatkowe aberracje chromosomowe) • Powiększenie śledziony odporne na leczenie • Wzrost leukocytozy odporny na leczenie
<i>Kryteria rozpoznania kryzy blastycznej (konieczna obecność przynajmniej jednego objawu)</i>
• Odsetek blastów we krwi obwodowej lub szpiku $\geq 20\%$ • Pozaszpikowe nacieki białaczkowe

Transformację choroby z fazy przewlekłej do fazy akceleracji/przełomu blastycznego cechuje częściowy lub całkowity blok dojrzewania komórek mieloidalnych z akumulacją blastów białaczkowych. W większości przypadków (około 75%) komórki blastyczne mają fenotyp mieloblastów, rzadziej limfoblastów lub megakarioblastów. W trakcie naturalnego przebiegu choroby może również dochodzić do włóknienia szpiku. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów nieleczonych. Fazę akceleracji/przełomu blastycznego PBSz cechuje także występowanie dodatkowych aberracji cytogenetycznych i molekularnych, zła odpowiedź na leczenie oraz niekorzystne rokowanie.

Ocena rokowania w poszczególnych przypadkach chorych na PBSz jest możliwa dzięki opracowanym systemom prognostycznym:

- Sokala (<https://hematoonkologia.pl/kalkulator-hematologa/wskaznik-sokala>),
- Hasforda (<https://hematoonkologia.pl/kalkulator-hematologa/wskaznik-hasforda>),
- Eutos (<https://hematoonkologia.pl/kalkulator-hematologa/wskaznik-eutos>),
- ELTS (Eutos long-term survival score).

Ich szczegółową charakterystykę przedstawiono w Tabeli 2.

Tabela 2. Charakterystyka skali prognostycznych stosowanych w ocenie ryzyka niepomyślnego przebiegu przewlekłej białaczki szpikowej.

Obliczanie względnego ryzyka pacjenta z PBSz
Created by: Baccarani (Project 4), generated 2006/03/29, last changed: 2015/10/26

CHRONIC MYELOID LEUKEMIA
CALCULATION OF RELATIVE RISK (RR)

Wiek: w latach
Śledziona: maksymalna odległość od łuku żebrowego cm x 10 (n.p. 6 cm = 60)
Płytki krwi: $\text{Plt} \times 10^9 \text{ L}$ (e.g 350000 μl = 350)
Bazofile (krew): % x 10 (n.p. 1.5% = 15)
Eozynofile (krew): % x 10 (n.p. 2.6% = 26)
Mieloblasty w krwi: % x 10 (e.g 0.7% = 7)

Sokal RR:
Hasford

RR:

- Sokal JE et al, Blood 1984; 63: 789-799
- Hasford J et al, JNTL Cancer Inst 1998; 90: 850-858

EUTOS Score: $7 * \text{Bazofile} + 4 * \text{Wielkość śledziona}$ > 87 => wysokie ryzyko
<= 87 => niskie ryzyko

Uwaga
Wielkość śledziona, liczba płytek krwi i ocena rozmazu krwi obwodowej musi być wykonana przed rozpoczęciem leczenia. Algorytmu oceny nie można stosować u osób uprzednio leczonych lub w późnej fazie choroby

1 Źródło: EuropeanLeukemiaNet

W skrócie, ocena ryzyka niepomyślnego przebiegu choroby polega na uwzględnieniu wyjściowych danych klinicznych i laboratoryjnych, w tym wieku, wielkości śledziony (poniżej łuku żebrowego), odsetka blastów we krwi obwodowej, liczby płytek krwi, oraz zawartości bazofilów i eozynofiliów we krwi. Zastosowanie wyżej wymienionych systemów prognostycznych pozwala przewidzieć odpowiedź na leczenie, prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi cytogenetycznej i molekularnej. Może także służyć pomocą przy wyborze optymalnej terapii za pomocą określonego inhibitora kinazy tyrozynowej BCR-ABL (TKI). Dziś wiadomo jednak, że w ocenie szans powodzenia terapii za pomocą TKI należy także uwzględnić szereg innych czynników, w tym współwystępowanie chorób towarzyszących czy też przestrzeganie zaleceń odnośnie terapii przez pacjenta (adherence, compliance) [3,4,7].

1.2.1. Epidemiologia choroby

PBSz stanowi około 15% białaczek u dorosłych. Dzieci chorują znacznie rzadziej (<5% wszystkich białaczek). Najczęściej do zachorowania dochodzi w 4 i 5 dekadzie życia. Średni wiek chorych w momencie rozpoznania PBSz to 60 lat. U około 10% pacjentów do zachorowania dochodzi przed 20 rokiem życia. Zapadalność roczna na PBSz wynosi od 1-1,5 na 100 000 osób z populacji ogólnej. Choroba występuje częściej u mężczyzn niż u kobiet (1,3:1). Rocznie w Polsce odnotowuje się 350 nowych przypadków zachorowań na przewlekłą białaczkę szpikową [5,6].

1.2.2. Przebieg kliniczny choroby

Około 30%-40% pacjentów nie zgłasza dolegliwości podmiotowych w momencie rozpoznania choroby. Rozpoznanie w tych przypadkach często ma charakter przypadkowy, najczęściej w wyniku oceny wyników badania morfologii krwi. Pozostali chorzy najczęściej zgłaszają zmęczenie, zmniejszona tolerancję wysiłku fizycznego, brak apetytu, utratę masy ciała, uczucie pełności lub dyskomfort w nadbrzuszu wynikające z powiększenia śledziony i wątroby. Rzadziej powodem zgłoszenia się do lekarza jest wzmożoną potliwość, zaburzenia świadomości, zaburzenia widzenia, bóle głowy, czy też priapizm. Do rzadko występujących objawów należą krwawienia, w tym krwotoki do siatkówki (wynikające z dysfunkcji płytek krwi), dnawe zapalenie stawów (podwyższony poziom kwasu moczowego), czy też objawy związane z chorobą wrzodową żołądka. Objawy związane z leukostazą (duszność, senność,

zaburzenia koordynacji i koncentracji) występują rzadko, nawet u chorych ze znacznie podwyższoną liczbą krwinek białych. Silne bóle kostne i stawowe, gorączka bez uchwytniej przyczyny, objawy zawału śledziony to objawy występujące najczęściej w trakcie transformacji blastycznej przewlekłej białaczki szpikowej. [6] W badaniu przedmiotowym u większości chorych stwierdza się powiększenie śledziony. U około 10% chorych występuje również powiększenie wątroby. Limfadenopatia i zmiany skórne występują rzadko. Do typowych zmian w badaniach laboratoryjnych należą leukocytoza z neutrofilią najczęściej powyżej 20,0 G/l. W rozmazie krwi stwierdza się przesunięcie w lewo we wzorze dojrzewania granulocytów, najczęściej do szczybla metamielocyta lub mielocyta. Rzadziej, obecne są promielocyty oraz blasty (zwykle do 10%). Liczba blastów jest jednym z czynników określających fazę choroby. Inną charakterystyczną zmianą obserwowaną we krwi jest bazofilia, która podobnie jak nadpłytkowość może o kilka lat wyprzedzać leukocytozę. Poziom hemoglobiny jest zwykle prawidłowy. W pozostałych badaniach laboratoryjnych stwierdza się zmniejszoną aktywność fosfatazy zasadowej granulocytów (często bliska 0 score) oraz zwiększone stężenie witaminy B12 i kwasu moczowego. W diagnostyce różnicowej PBSz należy uwzględnić inne stany przebiegające ze wzrostem neutrofili, takie jak inne ciężkie zakażenia, stany zapalne, nowotwory niehematopoetyczne (myelodysplazja), czy też leczenie glikokortykosteroidami. Zwykle jednak, w wymienionych schorzeniach liczba leukocytów we krwi nie przekracza 50,0 G/l. Trudności w diagnostyce mogą wystąpić również w przypadku zespołów mielodysplastycznych i innych nowotworów mieloproliferyjnych [5,6,7].

1.2.3. Strategia postępowania diagnostycznego w przypadku podejrzenia PBSz

W przypadku podejrzenia PBSz należy wykonać morfologię oraz rozmaz krwi obwodowej, ocenić rozmaz krwi obwodowej w kierunku obecności młodych form rozwojowych granulocytów. Po stwierdzeniu obecności zmian typowych dla PBSz należy wykonać badanie cytogenetyczne szpiku w kierunku obecności translokacji (9;22). W przypadku braku metafaz w hodowli komórek szpiku należy przeprowadzić badanie metodą FISH na obecność genu fuzji *BCR-ABL*. W klasycznym badaniu cytogenetycznym chromosom Philadelphia jest obecny w blisko 100% metafaz, zwykle jako pojedyncza nieprawidłowość. U około 10-15% pacjentów występują jednak dodatkowe aberracje chromosomalne, takie jak trisomia 8, isochromosom 17, dodatkowa kopia chromosomu Philadelphia lub inne zmiany. Jednocześnie wskazane jest wykonanie badania molekularnego na obecność genu fuzyjnego

BCR-ABL1 metodą nested-PCR (nested-polimerase chain reaction). Diagnostykę choroby należy uzupełnić o badanie histopatologiczne szpiku celem precyzyjnej oceny fazy choroby (skupiska blastów) oraz ewentualnie nasilenia włóknienia kolagenowego i retikulinowego. Do standardu oceny należy także badanie śledziony zarówno w badaniu przedmiotowym (wielkość poniżej łuku) jak i w badaniu ultrasonograficznym lub tomograficznym. Prawidłowo i dokładnie przeprowadzona diagnostyka choroby w chwili jej rozpoznania umożliwia precyzyjne określenie fazy choroby oraz określenie rokowania w indywidualnych przypadkach [6].

1.2.4. Metody leczenia przewlekłej białaczki szpikowej

Celem leczenia PBSz jest eradykacja komórek macierzystych Ph(+). Według aktualnych danych nie jest to jednak możliwe nawet u chorych z niewykrywalnym transkryptem BCR-ABL we krwi i w szpiku z uwagi na niewrażliwość komórek macierzystych Ph+ na aktualnie dostępne TKI [16]. Za pomocą technik molekularnych o bardzo wysokiej czułości wykazano obecność transkryptu BCR-ABL nawet w przypadkach długotrwałej, głębokiej remisji molekularnej. Obecność transkryptu BCR-ABL w białaczkowych komórkach macierzystych CD34+/CD26+ potwierdzono także u osób z głęboką remisją molekularną, u których zaprzestano dalszego leczenia (ang. treatment free remission, TFR) [17].

Aktualnie jedyną metodą pozwalającą na wyleczenie chorych z przewlekłą białaczką szpikową jest allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych (allo-HSCT). Zgodnie z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami, ten sposób leczenia należy wziąć pod uwagę jedynie u chorych po niepowodzeniu leczenia 1- i 2- linii, np. w pierwszej linii IM, a w drugiej dazatynibem (DAZA) lub nilotinibem (NILO), a także u pacjentów w fazie przewlekłej w przypadku obecności mutacji T315I *BCR-ABL*. Należy pamiętać, że procedura allo-HSCT wiąże się z ryzykiem zgonu związanego z transplantacją (ang. transplant related mortality, TRM) oraz występowaniem powikłań w okresie potransplantacyjnym, w tym choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. graft versus host disease, GvHD) istotnie zmniejszającą jakość życia po przeszczepieniu. Ocenę ryzyka allo-SCT umożliwia skala Gratwohl'a i wsp. [8,9] oraz skala HCT-CI.

Tabela 3. Czynniki ryzyka wykonania zabiegu przeszczepienia allogenicznych komórek krwiotwórczych według Gratwohla (skala max.7- min.0)

Czynnik ryzyka		Punkty
Dawca	HLA zgodne rodzeństwo	0
	niespokrewniony lub nie w pełni zgodny	1
Faza choroby	przewlekła	0
	akceleracji	1
Wiek (w latach)	< 20	0
	20– 40	1
	> 40	2
Płeć (dawca/biorca)	kobieta/mężczyzna	1
	pozostałe	0
Czas trwania choroby	< 12 miesięcy	0
	> 12 miesięcy	1

Leczeniem z wyboru chorych na PBSz w fazie przewlekłej i akceleracji są inhibitory kinaz tyrozynowych. W pierwszym rzucie choroby stosuje się imatynib (IM), dazatynib (DAZA) lub nilotynib (NILO). W Polsce w pierwszej linii terapii możliwe jest zastosowanie jedynie IM (refundacja Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ). Stosowanie DAZA, NILO, a także bosutynibu jest możliwe w ramach programu terapeutycznego NFZ w przypadku oporności lub nietolerancji IM.

Imatynib, a dokładnie metylosulfonian imatynibu jest inhibitorem białek z rodziny kinaz serynowo-treoninowych. Mechanizm działania IM opiera się na interakcji z miejscem wiążącym adenozynotrójfosforan w obrębie kinazy tyrozynowej BCR-ABL. IM wiąże się jedynie z nieufosforylowaną, nieaktywną formą kinazy BCR-ABL. Związanie IM skutkuje hamowaniem autofosforylacji kinazy BCR-ABL1 i fosforylacji jej substratów, co powoduje spadek aktywności proliferacyjnej komórek nowotworowych i indukcję procesu ich apoptozy. Biodostępność IM po podaniu doustnym dochodzi do 98%. Czas półtrwania leku we krwi

wynosi 18 godzin. Maksymalne stężenie IM we krwi obserwuje się po 2 godzinach od jego przyjęcia drogą doustną. Spożywanie pokarmów nie wpływa istotnie na wchłanianie jelitowe leku. W osoczu IM w ok. 90% wiąże się z białkami, przede wszystkim z α 1-glikoproteina i albuminami. Aktywność przeciwnowotworową wykazują cząsteczki leku niezwiązane z białkami osocзовymi. IM w niewielkim stopniu przenika przez barierę krew-mózg, a jego stężenie w płynie mózgowo-rdzeniowym jest 100-krotnie mniejsze niż w osoczu. Z tego powodu jest on nieskuteczny przy zajęciu przez proces chorobowy centralnego układu nerwowego. W przypadku zaburzeń czynności nerek lub wątroby nie ma wskazań do zaprzestania terapii za pomocą IM. Według obowiązujących zaleceń w przypadku upośledzenia czynności nerek lub ciężkiej niewydolności wątroby stosowanie leku należy rozpocząć w dawce zmniejszonej do 200-300mg/dobę. Tolerancja leku stosowanego w dawce dobowej 400 mg dziennie doustnie IM jest dobra. W trakcie leczenia mogą jednak wystąpić działania niepożądane, zwłaszcza w okresie pierwszych kilku miesięcy terapii. Do najczęstszych objawów toksyczności niehematologicznej należą retencja płynów i obrzęki tkanek miękkich (w tym twarzy) obserwowane u ponad połowy chorych (w stopniu 3 i 4 u około 2% pacjentów). U ponad 50% chorych występują także inne objawy, najczęściej o umiarkowanym lub łagodnym nasileniu, pod postacią nudności, skurczy mięśni, bóli kości i mięśni, biegunki, rumienia skórno, zmęczenia, bóli głowy i brzucha. Rzadziej występują: bóle stawów, zapalenia śluzówek nosa i krtani, krwawienia, wymioty, dyspepsja, kaszel, bóle gardła i krtani, infekcje górnych dróg oddechowych, depresja, wzrost aktywności enzymów wątrobowych. W trakcie stosowania leku obserwuje się również objawy toksyczności hematologicznej pod postacią neutropenii, małopłytkowości i niedokrwistości. Ich wystąpienie może się wiązać z koniecznością czasowego odstawienia leku, potrzebą stosowania czynnika wzrostu dla granulocytów czy też przetoczeń masy erytrocytarnej lub/i płytkowej oraz przetoczeń preparatów krwi. Działanie mielosupresyjne IM jest silniej wyrażone u chorych w fazie akceleracji lub przełomu blastycznego, co należy wziąć pod uwagę w trakcie prowadzenia leczenia [5].

Pomimo wysokiej skuteczności IM u około 25% pacjentów istotnym problemem klinicznym jest wystąpienie nietolerancji/oporności na lek [113]. Biorąc pod uwagę czas pojawienia się oporności można ją podzielić na pierwotną i wtórną. W przypadku oporności pierwotnej na IM uzyskanie odpowiedzi hematologicznej lub cytogenetycznej nie jest możliwe. Do rozwoju oporności wtórnej dochodzi u pacjentów z utratą uprzednio uzyskanej odpowiedzi cytogenetycznej czy też hematologicznej. Oporność pierwotna i wtórna mogą być efektem

podobnych czynników, jednak część z nich jest charakterystyczna dla danego rodzaju oporności. Pierwotna oporność jest najczęściej spowodowana mechanizmami farmakologicznymi, zaburzeniami wchłaniania leku, upośledzeniem biodostępności, interakcji z innymi lekami, obniżeniem lub wzrostem stężenia we krwi białek wiążących lek oraz indywidualnymi różnicami w stężeniu IM we krwi po podaniu dawki standardowej. W oporności wtórnej główną przyczyną są mechanizmy molekularne, w tym selekcja klonalna komórek białaczkowych, czy też wystąpienie mutacji punktowych w domenie kinazowej genu *BCR-ABL*. Dotychczas opisano ponad 70 mutacji genu *BCR-ABL*. Częstość występowania i rodzaj mutacji genu *BCR-ABL* w poszczególnych fazach choroby przedstawiono na Rycinie 5. Mutacje punktowe utrudniające wiązanie IM są odpowiedzialne w większości za oporność na lek. Niepowodzenie leczenia na każdym etapie terapii IM jest wskazaniem do wykonania badania na obecność mutacji w obrębie sekwencji kodującej domenę kinazową *BCR-ABL*.

BCR-ABL KD/TKI	Imatynib	Nilotynib	Dazatynib	Bozotynib	Ponatinib
wt	Wrażliwy	Wrażliwy	Wrażliwy	Wrażliwy	Wrażliwy
M244V	Wrażliwy	Wrażliwy	Wrażliwy	Wrażliwy	Wrażliwy
G250E	Oporny	Oporny	Wrażliwy	Oporny	Oporny
Q252H	Wrażliwy	Wrażliwy	Wrażliwy	Wrażliwy	Wrażliwy
Y253H	Oporny	Oporny	Wrażliwy	Wrażliwy	Oporny
E255K	Oporny	Oporny	Oporny	Oporny	
E255V	Oporny	Oporny	Oporny	Oporny	
V299L	Wrażliwy	Wrażliwy	Oporny	Oporny	
F311L	Oporny	Wrażliwy	Wrażliwy	Wrażliwy	
T315I	Oporny	Oporny	Oporny	Oporny	
T315A	Wrażliwy	Oporny	Oporny		
F317L	Oporny	Wrażliwy	Oporny	Oporny	
M351T	Wrażliwy	Wrażliwy	Wrażliwy	Wrażliwy	
F359V	Oporny	Oporny	Wrażliwy	Wrażliwy	
V379I	Oporny	Wrażliwy	Wrażliwy		
H396R	Oporny	Wrażliwy	Wrażliwy	Wrażliwy	
H396P	Oporny	Wrażliwy	Wrażliwy	Wrażliwy	
F486S	Oporny	Wrażliwy	Wrażliwy	Wrażliwy	

Rycina 5. Wrażliwość określonych wariantów sekwencji genu *BCR-ABL1* na poszczególne inhibitory kinazy tyrozynowej *BCR-ABL*

1.2.4.1. Interakcje innych leków z poszczególnymi inhibitorami kinazy tyrozynowej BCR-ABL

Ważnym aspektem są interakcje IM z innymi lekami i cząsteczkami. Substancje hamujące aktywność izoenzymu CYP3A4 cytochromu P-450 mogą zwiększać stężenie IM w osoczu. Do najczęściej stosowanych leków z tej grupy należą azole (leki przeciwgrzybicze) i antybiotyki makrolidowe. Substancje będące inhibitorami CYP3A4 zmniejszające stężenie IM we krwi to między innymi deksametazon, ryfampicyna, fenytoina, ziele dziurawca. Należy także zachować szczególną ostrożność podczas stosowania statyn, cyklosporyny, blokerów kanału wapniowego, ponieważ stężenie tych leków może ulec zmianie podczas przyjmowania IM. Ze względu na zwiększone ryzyko krwawienia u chorych leczonych IM, w sytuacjach wymagających wdrożenia leczenia przeciwzakrzepowego wskazane jest stosowanie heparyny drobnocząsteczkowej, a nie pochodnych kumaryny. [5]

1.2.4.2. Monitorowanie odpowiedzi na leczenie za pomocą inhibitorów kinazy tyrozynowej BCR-ABL

Zalecana dawka IM u chorych w fazie przewlekłej choroby to 400 mg dziennie doustnie, w fazie akceleracji 600mg na dobę, a w fazie przełomu blastycznego 800mg na dobę doustnie. W każdym przypadku celem terapii jest osiągnięcie odpowiedzi hematologicznej, cytogenetycznej i większej molekularnej [1,5].

W tabeli 4 zostały przedstawione definicje odpowiedzi na leczenie przewlekłej białaczki szpikowej według European LeukemiaNet

Tabela 4. Definicje odpowiedzi na leczenie u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową wg European Leukemia Net (ELN)

Charakter odpowiedzi	Definicja
Całkowita odpowiedź hematologiczna (CHR)	WBC < 10 G/l, PLT < 450 G/l rozmaz: bazofile < 5%, bez niedojrzałych granulocytów śledziona palpacyjnie niebadalna
Odpowiedź cytogenetyczna	Całkowita (CCyR): Ph+ brak częściowa (PCyR): Ph+ 1-35% mniejsza (mCyR): Ph+ 36-65% minimalna (minCyR): Ph+ 66-95% brak odpowiedzi (no CyR): Ph+ > 95%
Odpowiedź molekularna	Większa odpowiedź molekularna (MMR) $\leq 0,1\%$ BCR-ABL1 [IS] Głęboka odpowiedź molekularna (DMR): MR ^{4.0} <0.01% BCR-ABL1 [IS] MR ^{4.5} <0.0032% BCR-ABL1 [IS]

Ocena odpowiedzi u chorych leczonych inhibitorem kinazy tyrozynowej BCR-ABL1 powinna mieć charakter kompleksowy i obejmować ocenę odpowiedzi hematologicznej, cytogenetycznej i molekularnej. Z chwilą rozpoczęcia leczenia TKI badanie morfologii krwi należy wykonywać co 2 tygodnie aż do uzyskania całkowitej odpowiedzi hematologicznej (ang. complete hematologic response, CHR), a następnie co 3 miesiące lub w razie potrzeby. Klasyczne badanie cytogenetyczne metodą GTG w celu oceny kariotypu komórek szpiku należy wykonać w momencie rozpoznania choroby, a także wtedy gdy ilość kopii transkryptu BCR-ABL jest większa lub równa 10% po 3 miesiącach leczenia, większa lub równa 1% po 6 lub 12 miesiącach leczenia. Badanie należy wykonać także w każdym przypadku stwierdzenia niepowodzenia terapii oraz w momencie pojawienia się niedokrwistości, leukopenii lub małopłytkowości o nieustalonej przyczynie. W wybranych przypadkach badanie cytogenetyczne metodą konwencjonalną może być zastąpione badaniem techniką FISH.

Ilościowe badanie molekularne techniką PCR w czasie rzeczywistym (RQ-PCR) pozwalające na ocenę zawartości mRNA BCR-ABL w komórkach jądrazstych krwi obwodowej należy wykonać w laboratorium referencyjnym przed rozpoczęciem leczenia TKI, a następnie co 3 miesiące do czasu uzyskania większej odpowiedzi molekularnej (MMR, ang.

major molecular response). W okresie późniejszym badanie należy wykonywać nie rzadziej niż co 3-6 miesięcy. Celem leczenia jest uzyskanie co najmniej MMR, a najlepiej głębokiej odpowiedzi molekularnej (≥ 4 -krotna logarytmiczna redukcja ilości kopii transkryptu, MR4.0).

Kryteria odpowiedzi optymalnej i niepowodzenia leczenia u chorych na PBSz leczonych TKI w 1 linii terapii zostały opracowane w 2013 roku i zaktualizowane w 2016 roku przez European LeukemiaNet (Tabela 5).

Tabela 5. Ocena odpowiedzi na leczenie pierwszej linii inhibitorami kinaz tyrozynowych u chorych na PBSz według EuropeanLeukemiaNet 2013

Punkt czasowy	Odpowiedź		
	Optymalna	Ostrzeżenie	Niepowodzenie
W chwili diagnozy		Wysokie ryzyko lub dodatkowe zaburzenia cytogenetyczne w komórkach Ph+	
3 miesiąc	BCR-ABL1 [IS] $\leq 10\%$ i/lub co najmniej Ph+ $\leq 35\%$ w badaniu cytogenetycznym	BCR-ABL1 [IS] $> 10\%$, i/lub Ph+ 36-95% w badaniu cytogenetycznym	Brak CHR, i/lub Ph+ $> 95\%$ w badaniu cytogenetycznym
6 miesiąc	BCR-ABL1 [IS] $\leq 1\%$ i/lub Ph+ 0% w badaniu cytogenetycznym	BCR-ABL1 [IS] 1- 10%, i/lub Ph+ 1-35% w badaniu cytogenetycznym	BCR-ABL1 [IS] $> 10\%$, i/lub Ph + $> 35\%$ w badaniu cytogenetycznym
12 miesiąc	BCR-ABL1 [IS] $\leq 0,1\%$	BCR-ABL1 [IS] 0,1- 1%	BCR-ABL1 [IS] $> 1\%$, i/lub Ph + $> 0\%$ w badaniu cytogenetycznym
Kiedykolek w trakcie leczenia	BCR-ABL1 [IS] $\leq 0,1\%$	CCA/Ph- (-7, or 7q)*	Utrata CHR, CCyR, potwierdzona utrata MMR, nowa mutacja ABL, dodatkowe zaburzenia cytogenetyczne w komórkach Ph+

*Dodatkowe zaburzenia cytogenetyczne (CCA, concomitant chromosomal aberrations)

Skuteczność i bezpieczeństwo terapii IM jest w dużej części zależne od odpowiedniego zarządzania objawami niepożądanymi pojawiającymi się w trakcie stosowania inhibitorów

kinaz tyrozynowych. Należy pamiętać, że IM i pozostałe TKI są u większości pacjentów lekami dobrze tolerowanymi oraz że większość działań niepożądanych występuje w stopniu łagodnym lub umiarkowanym. Najczęściej obserwowane działania niepożądane w stopniu 1. lub 2. podczas stosowania IM to: retencja płynów, obrzęki, skurcze mięśni, biegunka, nudności, bóle mięśni i kości, zmiany skórne, bóle w jamie brzusznej, zmęczenie, bóle stawów i głowy. U 5-10% pacjentów obserwuje się podwyższenie poziomu kreatyniny podczas długotrwałej terapii. Najczęstsze działania niepożądane w stopniu 3. i 4. według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, World Health Organization) to: małopłytkowość, neutropenia, niedokrwistość i wzrost aktywności enzymów wątrobowych. Zaleca się, aby po wystąpieniu toksyczności w 3. lub 4. stopniu nasilenia czasowo odstawić lek i rozważyć zmniejszenie jego dawki po ustąpieniu działania niepożądanego. W przypadku neutropenii podczas leczenia IM (liczba neutrofili $< 1,0$ G/l) należy odstawić lek do momentu wzrostu liczby neutrofili do $1,5$ G/l, a następnie powrócić do jego stosowania w tej samej dawce. Przy ponownym epizodzie neutropenii, po odstawieniu leku i wzroście neutrofili należy kontynuować leczenie w zredukowanej dawce 300 mg dziennie. W przypadku wystąpienia małopłytkowości 3. lub 4. stopnia podczas leczenia IM (płytki krwi < 50 G/l) lek należy odstawić do momentu wzrostu liczby płytek krwi do 75 G/l, a następnie wdrożyć lek w poprzedniej dawce. W przypadku ponownego wystąpienia małopłytkowości, po odstawieniu leku i wzroście liczby płytek krwi, należy powrócić do leku w dawce zredukowanej 300 mg dziennie. W fazie akceleracji lub fazie blastycznej cytopenia może być związana z progresją choroby. W przypadku niedokrwistości 3. lub 4. stopnia podczas leczenia IM można zastosować przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych. Nie jest zalecane stosowanie erytropoetycznych czynników wzrostu ze względu na ich wpływ na dojrzewanie komórek wywodzących się z klonu BCR-ABL1 dodatniego i możliwości selekcji klonów opornych. [1,5,6]

Działania niepożądane o łagodnym i umiarkowanym stopniu nasilenia występujące dość często podczas stosowania IM można z dobrym skutkiem opanować za pomocą leczenia wspomagającego. W przypadku retencji płynów i obrzęków można zastosować diuretyki, ewentualnie zmniejszyć dawkę leku, pamiętając także o diagnostyce kardiologicznej. Przy dolegliwościach ze strony przewodu pokarmowego lek należy przyjmować podczas posiłków popijając większą ilością wody. Przy zmianach skórnych skuteczne mogą być sterydy podawane ogólnie lub miejscowo, przy skurczach mięśni preparaty wapnia i potasu. Skuteczna może okazać się także zmiana pory przyjmowania leku, szczególnie w przypadku bólów głowy.

1.2.4.3. Sytuacje szczególne u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową kwalifikowanych do leczenia

U chorych z hiperleukocytozą z występującym lub zagrażającymi objawami leukostazy możliwe jest zastosowanie cytoredukcji za pomocą hydroksycarbamidu. W przypadku liczby leukocytów przekraczającej 300 000 G/l, przy gwałtownym ich narastaniu oraz objawach takich jak masywna splenomegalia, hepatomegalia, bóle kostne należy rozważyć zabieg leukaferazy. [22,23]

U kobiet w ciąży stosowanie TKI i hydroksykarbamidu nie jest wskazane z uwagi na potencjalne działanie teratogenne. Obserwowane nieprawidłowości u pacjentek to poronienie, encefalopatia, zaburzenia rozwojowe w obrębie czaszki i układu kostnego (małogłowie, wodogłowie i inne) [18,19,20]. W przypadku wskazań do niezwłocznego rozpoczęcia leczenia w pierwszym trymestrze ciąży można rozważyć zastosowanie leukaferazy, a w drugim trymestrze interferonu alfa. Interferon-alfa cechuje bowiem działanie antyproliferacyjne i immunomodulujące i względne bezpieczeństwo stosowania w okresie po zakończeniu organogenezy. W przypadku kobiet ciężarnych, które wcześniej uzyskały odpowiedź cytogenetyczną lub/i większą molekularną można rozważyć okresową przerwę w leczeniu. W przypadkach tych należy jedno często i systematycznie monitorować stan kliniczny, badania laboratoryjne i ilość kopii transkryptu BCR-ABL. Z wymienionych powodów pacjentki w wieku reprodukcyjnym powinny być informowane o ryzyku nieplanowanej ciąży, związanym z niekorzystnym wpływem TKI na płód jak i wynikającym z przerwania terapii za pomocą inhibitora [18,19,20,24].

2. CELE BADANIA

Przedmiotem pracy była ocena przebiegu klinicznego przewlekłej białaczki szpikowej u chorych na leczonych IM w pierwszej linii terapii w Poradni Hematologicznej (PH) Szpitala Uniwersyteckiego w Zielonej Górze.

Szczegółowe cele badania obejmowały:

1. Ocenę wpływu wybranych czynników na końcowy wynik terapii za pomocą inhibitora kinazy tyrozynowej BCR-ABL - imatynibu, w tym:
 - płci
 - wieku
 - chorób współistniejących ocenionych według indeksów CCI oraz CIRS
 - ryzyka niepomyślnego przebiegu choroby ocenionego według skali prognostycznych (Sokala, Hasforda, ELTS)
2. Określenie tolerancji leczenia za pomocą imatynibu poprzez ocenę toksyczności hematologicznej oraz niehematologicznej za pomocą skali CTAEC
3. Analizę częstości występowania rzadkich objawów toksyczności IM w tym:
 - powikłań kardiologicznych
 - zaburzeń funkcji tarczycy
 - innych objawów ubocznych raportowanych w trakcie stosowania leku
4. Ocenę dynamiki odpowiedzi na leczenie IM
5. Określenie przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od utraty odpowiedzi optymalnej u chorych na PBSz leczonych IM w 1-linii terapii (estymator Kaplana-Meiera)

3. MATERIAŁ I METODY

3.1. Charakterystyka grupy badanej

Badanie miało charakter retrospektywny i dotyczyło pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem przewlekłej białaczki szpikowej. Grupę badaną stanowili pacjenci z rozpoznaniem PBSz w fazie przewlekłej. Wszyscy z nich byli leczeni IM w pierwszej linii w Poradni Hematologicznej Szpitala Uniwersyteckiego w Zielonej Górze (ZG). Analizie końcowej poddano 45 osób, mieszkańców województwa lubuskiego w wieku od 32 do 91 lat, w tym 20 kobiet i 25 mężczyzn. Analizowane dane pochodziły z dokumentacji medycznej Poradni Hematologicznej Szpitala Uniwersyteckiego w Zielonej Górze oraz dokumentacji będącej w posiadaniu pacjentów. Podstawowe badania laboratoryjne wykonano w Laboratorium Szpitala Uniwersyteckiego w Zielonej Górze za pomocą standardowych metod. Ocenę ilościową transkryptu BCR-ABL przeprowadzono w Pracowni Biologii Molekularnej Laboratorium Diagnostyki Hematologicznej Katedry i Kliniki Hematologii i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (UMP).

Grupę porównawczą dla celów oceny dynamiki odpowiedzi na IM, przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego stanowiło 45 osób (19 kobiet i 26 mężczyzn, dobranych pod względem wieku) z potwierdzonym rozpoznaniem PBSz w fazie przewlekłej leczonych IM w pierwszej linii pod kontrolą Poradni Hematologicznej Katedry i Kliniki Hematologii i Transplantacji Szpiku UM w Poznaniu (PZ). W tym przypadku wyniki podstawowych badań laboratoryjnych wykonano w Laboratorium Centralnym Szpitala Klinicznego Przemienienia Pańskiego w Poznaniu. Do analizy wykorzystano także dane z dokumentacji medycznej Poradni Hematologicznej Kliniki Hematologii i Transplantacji Szpiku w Poznaniu na ulicy Szamarzewskiego 84 oraz dokumentacji będącej w posiadaniu pacjentów. Także w tym przypadku badanie ilościowe transkryptu BCR-ABL wykonano w Pracowni Biologii Molekularnej Laboratorium Diagnostyki Hematologicznej Katedry i Kliniki Hematologii i Transplantacji Szpiku UMP. Datę ostatniej obserwacji dla celów oceny przeżycia całkowitego (OS) oraz przeżycia wolnego od utraty odpowiedzi optymalnej metodą Kaplana-Meiera stanowił okres między majem a sierpniem 2019, a w przypadku śmierci data zgonu pacjenta.

3.1.1. Kryteria włączenia i wyłączenia do badań

Do leczenia IM kwalifikowano wyłącznie chorych spełniających kryteria włączenia do programu terapeutycznego Narodowego Funduszu Zdrowia (www.gov.pl/web/zdrowie/choroby-onkologiczne). Do grupy badanej w ramach prezentowanej rozprawy zakwalifikowano chorych, u których leczenie IM rozpoczęto w latach 2016 – 2018, niezależnie od czasu jej trwania. W grupie tej znaleźli się chorzy otrzymujący IM przez cały okres obserwacji jak i pacjenci, u których terapię zmieniono na inhibitor kinazy tyrozynowej drugiej generacji (niezależnie czy przyczyną była nieskuteczność IM, czy nietolerancja leku).

Do analizy końcowej włączono wszystkich chorych, niezależnie od wieku, długości trwania choroby i rodzaju schorzeń współistniejących. Oceniani pacjenci byli pod stałą kontrolą lekarską w PH i mieli systematycznie wykonywane badania laboratoryjne zgodnie z harmonogramem oceny zaproponowanej w obowiązującym Programem Terapeutycznym Leczenia Przewlekłej Białaczki Szpikowej Narodowego Funduszu Zdrowia (PTPBSz). Za koniec obserwacji osób żyjących uznano datę 01.12.2019, a w przypadku śmierci chorego datę zgonu.

W grupie porównawczej (PZ) do analizy włączono 45 dobranych pod względem płci i wieku chorych, którzy w latach 2012 – 2014 byli leczeni inhibitorem kinazy tyrozynowej - IM w pierwszej linii leczenia. Do analizy włączono pacjentów, którzy otrzymywali IM przez cały okres obserwacji oraz chorych, u których zmieniono terapię na inhibitor kinazy tyrozynowej drugiej generacji z powodu nietolerancji lub oporności na stosowany lek. Chorzy byli pod kontrolą PH Kliniki Hematologii w Poznaniu, mieli systematycznie wykonywane wizyty kontrolne oraz badania laboratoryjne zgodnie z PTPBSz. Za koniec obserwacji osób żyjących w tej grupie uznano datę 01.08.2019, a w przypadku śmierci chorego datę zgonu.

Z analizy wyłączono pacjentów, którzy przed rokiem 2016 w grupie badanej i przed rokiem 2012 w grupie porównawczej, zostali zakwalifikowani do leczenia inhibitorem drugiej linii (DAZA lub NILO) z powodu nietolerancji lub oporności na IM lub/i w latach 2016 – 2018 (grupa badana) oraz 2012 – 2014 (grupa porównawcza) nie otrzymywali już IM.

Z grupy badanej wyłączono 13 pacjentów, którzy w trakcie rozpoczęcia analizy byli już leczeni DAZA lub NILO. Z analizy wyłączono również pacjentów, którzy otrzymywali IM, ale nie w pierwszej linii leczenia, tylko w kolejnej terapii po wykorzystaniu możliwości leczenia

DAZA lub NILO w ramach programów badań klinicznych. Z wymienionego powodu do grupy badanej nie zakwalifikowano 1 chorego.

3.1.2. Kryteria i skale oceny ryzyka niepomyślnego przebiegu przewlekłej białaczki szpikowej

Ocenę przebiegu choroby przeprowadzono w oparciu o skale prognostyczne zaproponowane przez Sokala oraz niezależnie przez Hasforda, także skalę ELTS [3, 4, 83, 84, 105].

Wskaźnik Sokala=

$$= (11 \times \text{wiek} + 35 \times \text{wielkość śledziony w cm poniżej łuku} + 89 \times \text{liczba blastów} + 0,4 \times \text{liczba płytek krwi} - 550) / 1000$$

Wskaźnik Hasforda (Euro scale) =

$$= (0,666 \times \text{wiek} / 0 \text{ jeśli } \text{wiek} < 50, 1 \text{ kiedy } > / + 0,0420 \times \text{wielkość śledziony poniżej łuku w cm} + 0,0584 \times \text{liczba blastów} + 0,0413 \times \text{liczba eozynofili} + 0,2039 \times \text{bazofili} / 0 \text{ jeśli } < 3\%, 1 > 3\% / + 1,0956 \text{ jeśli } \times \text{liczba płytek krwi} / 0 \text{ jeśli } < 15000 \text{ G/l, } 1 \text{ jeśli } > /) \times 1000$$

Wskaźnik prognostyczny przeżycia odległego (ELTS, ang. EUTOS long-term survival score)

$$= 0,0025 \times (\text{wiek}/10)^3 + 0,0615 \times \text{wielkość śledziony poniżej łuku w cm} + 0,1052 \times \text{liczba blastów we krwi} + 0,4104 \times (\text{liczba płytek}/1000)^{-0,5}$$

3.1.3. Stosowane metody oceny klinicznej i laboratoryjnej chorych

Rutynowe badania laboratoryjne wykonywano zarówno w chwili kwalifikacji jak i w trakcie monitorowania terapii: morfologię krwi z rozmazem (leukocyty, płytki krwi, blasty), AspAT, AlAT, kreatynina, bilirubina oraz badanie cytologiczne krwi i szpiku (wyjściowo, a potem opcjonalnie) Harmonogram wykonywania badań laboratoryjnych służących ocenie wyjściowej oraz odpowiedzi na leczenie u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową zaproponowany przez Polish Adult Leukemia Group w 2013 roku przedstawiono w Tabeli 6 [28].

Tabela 6. Badania wykonywane w trakcie leczenia PBSz.

Badanie	Opis, terminy wykonania
Morfologia krwi obwodowej	DGN; przynajmniej co 2 tygodnie do potwierdzenia CHR, następnie przynajmniej raz na 3 miesiące lub według potrzeby
Trepanobiopsja	DGN (opcjonalnie)
Cytogenetyka klasyczna (punkcja szpiku)	DGN; po 3 m-cach w przypadku BCR/ABL IS >10%; po 6 m-cach w przypadku BCR/ABL >1%; po 12 m-cach, następnie co 12 m-cy, jeśli regularna kontrola RQ nie jest możliwa niepowodzenie (oporność pierwotna i wtórna), niewyjaśniona niedokrwistość, leukopenia lub małopłytkowość
Molekularne RT-PCR multipleks	DGN
RQ-PCR [IS]*	co 3 m-ce
Analiza mutacji genu <i>BCR-ABL</i>	niepowodzenie leczenia, progresja do bardziej zaawansowanej fazy PBSz, utrata MMR; zawsze przed zmianą na inny TKI z powodu oporności

Opis użytych skrótów:

CHR (complete hematologic response) - całkowita odpowiedź hematologiczna, DGN – moment początkowej diagnostyki, MMR (major molecular response) – większa odpowiedź molekularna, PBSz – przewlekła białaczka szpikowa, RQ-PCR (real time quantitative polymerase chain reaction) - ilościowa reakcja łańcuchowa polimerazy w czasie rzeczywistym, RT-PCR (reverse transcriptase polymerase chain reaction) – reakcja łańcuchowa polimerazy poprzedzona odwrotną transkrypcją, TKI (tyrosine kinase inhibitor) – inhibitory kinazy tyrozynowej

Kryteria rozpoznania całkowitej i częściowej odpowiedzi hematologicznej, poszczególnych rodzajów odpowiedzi cytogenetycznej oraz odpowiedzi molekularnej u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową przedstawiono w Tabelach 7 – 9.

Tabela 7. Kryteria rozpoznania całkowitej i częściowej odpowiedzi hematologicznej

Odpowiedź	Kryteria
Całkowita hematologiczna	Całkowita normalizacja morfologii krwi, liczba krwinek białych < 10 g/l, liczba płytek < 450 g/l, nieobecność niedojrzałych komórek w rozmazie krwi obwodowej, prawidłowa wielkość śledziony
Częściowa hematologiczna	Podobnie jak w całkowitej odpowiedzi hematologicznej, ale obecne niedojrzałe komórki w rozmazie krwi, liczba płytek < 50% wartości przed leczeniem (jednak nadal > 450 g/l), splenomegalia obecna, ale stopień powiększenia śledziony < 50% wartości przed leczeniem

Tabela 8. Kryteria rozpoznania poszczególnych rodzajów odpowiedzi cytogenetycznej u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową.

Jakość odpowiedzi cytogenetycznej	Przyjęty skrót	Definicja
Całkowita	CCyR	Nieobecność metafaz Ph ⁺
Większa	MCyR	1-35% metafaz Ph ⁺
Mniejsza	mCyR	36-65% metafaz Ph ⁺
Minimalna	minCyR	66-95% metafaz Ph ⁺
Brak odpowiedzi	noCyR	>95% metafaz Ph ⁺

Tabela 9. Kryteria rozpoznania odpowiedzi molekularnej u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową leczonych imatinibem.

Jakość (głębokość) odpowiedzi molekularnej	Przyjęty skrót	Definicja
Redukcja ilości kopii transkryptu BCR-ABL $\leq 4,5$ log	MR 4,5	BCR-ABL $\leq 0,003\%$ (IS)
Redukcja ilości kopii transkryptu BCR-ABL ≤ 4 log	MR 4	BCR-ABL $< 0,01\%$ (IS)
Redukcja ilości kopii transkryptu BCR-ABL ≤ 3 log (większa odpowiedź molekularna)	MR 3	BCR-ABL $< 0,1\%$ (IS)

Oceny wielkości śledziona dokonano w oparciu o badanie fizykalne. W przypadkach wątpliwości diagnostycznych wielkość śledziona określano badaniem ultrasonograficznym (z podaniem największego wymiaru śledziona w centymetrach).

3.1.3.1. Ocena cytogenetyczna

U wszystkich pacjentów w grupie badanej przy rozpoznaniu potwierdzono obecność chromosomu Philadelphia za pomocą badania cytogenetycznego. U 10 chorych wykonano klasyczne badanie cytogenetyczne techniką GTG, u 17 chorych badanie cytogenetyczne techniką FISH (fluorescent in situ hybridization), a u 18 chorych wykonano obydwa badania: metodą klasyczną GTG i FISH. U 3 pacjentów stwierdzono dodatkowe aberracje, były to: trisomia 8, delecja 17 i delecja 22 chromosomu. Byli to chorzy, u których obserwowano dobre efekty leczenia IM, bez konieczności zmiany na inhibitor kinazy tyrozynowej II linii. W trakcie diagnostyki wstępnej oraz w trakcie terapii IM u 30 spośród 45 pacjentów w grupie badanej wykonano także badanie w kierunku obecności mutacji genu *JAK2*. U 3 analizowanych

chorych stwierdzono współwystępowanie mutacji *JAK2* V617F. Dwoje z tych chorych wymagało zmiany na IKT II linii, po 6 i po 12 miesiącach z powodu niepowodzenia leczenia.

3.1.3.2. Ocena molekularna

Obecność transkryptu BCR-ABL potwierdzano metodą gniazdowego PCR (nested PCR). Pomiaru liczby kopii transkryptu *BCR-ABL* w czasie rzeczywistym dla celów oceny odpowiedzi molekularnej dokonywano z użyciem Rotor-Gene RG3000 metodą wystandaryzowaną w kooperacji międzynarodowej (IS). Oceny dokonywano analizując jednocześnie liczbę kopii genu referencyjnego [początkowo β -glukuronidazy (*GUS*), a następnie od 2015 roku kinazy tyrozynowej c-ABL (*c-ABL*)] [2]. Zgodnie przyjętymi zasadami ocena ta była możliwa jedynie u chorych z najczęstszymi typami transkryptu BCR-ABL – e14a2 (b3-a2) lub e13a2 (b2-a2). Badania przeprowadzono pozyskując materiał genetyczny (mRNA) z leukocytów krwi obwodowej z częstotnością raz na 3 miesiące u chorych w stanie stabilnym oraz częściej w przypadku podejrzenia utraty odpowiedzi lub progresji choroby.

Dynamikę odpowiedzi na leczenie śledzono w oparciu o kryteria ELN zaproponowane w 2013 roku [112]. Definicje odpowiedzi optymalnej, ostrzeżenia i niepowodzenia terapii w trakcie stosowania IM przedstawiono w Tabeli 10.

Tabela 10. Zaproponowane przez *European LeukemiaNet* w 2013 roku kryteria oceny odpowiedzi na leczenie za pomocą inhibitorów kinaz tyrozynowych (imatynib, dazatynib lub nilotynib) u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową

Czas	Odpowiedź optymalna	Ostrzeżenie	Niepowodzenie
Wyjściowo	Nd	Wysokie ryzyko CCA Ph+ (<i>major route</i>)	Nd
3. miesiąc	<i>BCR-ABL1</i> < 10% i/lub	<i>BCR-ABL1</i> ≥ 10% i/lub	Bez CHR i/lub Ph+ > 95%
6. miesiąc	<i>BCR-ABL1</i> < 1% i/lub Ph+ 0	<i>BCR-ABL1</i> 1–10% i/lub	<i>BCR-ABL1</i> > 10% i/lub
12. miesiąc	<i>BCR-ABL1</i> ≤ 0,1%	<i>BCR-ABL1</i> między 0,1% a 1%	<i>BCR-ABL1</i> > 1% i/lub
Inastępnie	<i>BCR-ABL1</i> ≤ 0,1%	<i>BCR-ABL1</i> między 0,1% a 1%	<i>BCR-ABL1</i> > 1%

Wykaz użytych skrótów: CCA Ph+ (clonal chromosome abnormalities in the Philadelphia positive clone) - klonalne zaburzenia cytogenetyczne w klonie komórek Philadelphia dodatnich, CHR (complete hematologic response) – całkowita odpowiedź hematologiczna, Nd - nie dotyczy

Oporność pierwotną definiowano jako całkowity brak skuteczności terapii już od początku leczenia, a oporność wtórną wówczas gdy dochodziło do utraty odpowiedzi optymalnej w trakcie stosowania IM.

Toksyczność terapii IM oceniano stosując wspólne kryteria oceny ciężkości zdarzeń niepożądanych [Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 published: November 27, 2017]. [29]

3.2. Zgoda Komisji Bioetycznej na prowadzenie badań

Zaplanowane badanie uzyskało pozytywną opinię Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (uchwała z dnia 14.01.2016, nr zgody 77/16).

3.3. Analiza statystyczna uzyskanych wyników badań

Analizę zmiennych ilościowych (tj. wyrażonych liczbą) przeprowadzono wyliczając średnią, odchylenie standardowe, medianę, kwartyle, minimum oraz maksimum. Analizę zmiennych jakościowych (tj. niewyrażonych liczbą) przeprowadzono wyliczając liczbę i procent wystąpień każdej z wartości. Porównanie wartości zmiennych jakościowych w grupach wykonano za pomocą testu chi-kwadrat (z korektą Yatesa dla tabel 2x2) lub dokładnego testu Fishera tam, gdzie w tabelach pojawiały się niskie licznosci oczekiwane. Porównanie wartości zmiennych ilościowych w dwóch grupach wykonano za pomocą testu Manna-Whitney'a. Analizę wpływu zmiennych ilościowych na zmienną dychotomiczną (dwustanową) wykonano metodą regresji logistycznej. Wyniki przedstawiono w postaci współczynników OR (odds ratio, iloraz szans) z 95-procentowym przedziałem ufności. Porównanie krzywych Kaplana-Meiera wykonano za pomocą testu log-rank (LR). Analizę wpływu zmiennych ilościowych na czas do zgonu analizowano za pomocą modelu hazardów proporcjonalnych Coxa. Wyniki przedstawiono w postaci współczynników HR (hazard ratio, hazard względny) z 95-procentowym przedziałem ufności. W analizie przyjęto poziom istotności $p < 0,05$. A więc wszystkie wartości $p < 0,05$ interpretowano jako świadczące o istotnych zależnościach.

Wszystkie analizy i porównania wykonano w programie R, wersja 4.0 (R Core Team (2020) (R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>).

4. WYNIKI

4.1. Charakterystyka grup badanych

Analizie poddano przebieg i wyniki leczenia przewlekłej białaczki szpikowej w fazie przewlekłej u 90 chorych. Oceniono dwie grupy: 45 pacjentów w grupie badanej leczonej w PH Szpitala Uniwersyteckiego w Zielonej Górze (ZG) oraz 45 pacjentów grupie porównawczej leczonych w PH Kliniki Hematologii i Transplantacji Szpiku UMP (PZ).

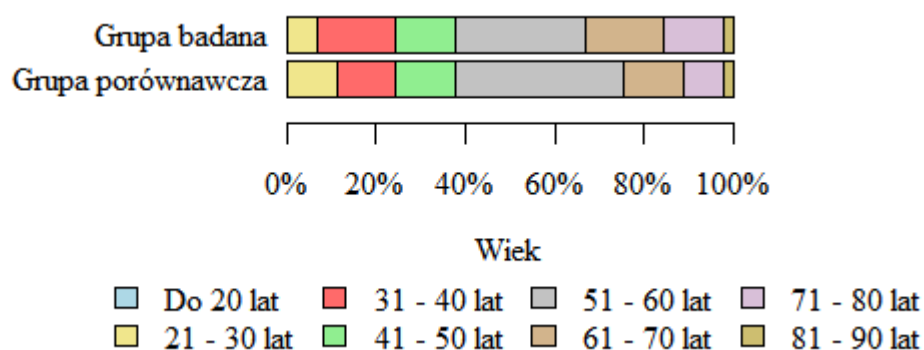
4.1.1. Analiza rozkładu wieku i płci w grupach badanych

Ocena w zakresie dwóch ocenianych grup nie wykazała istotnych różnic w zakresie mediany wieku oraz płci w poszczególnych kategoriach wiekowych (Tabela 11, Rycina 6,7).

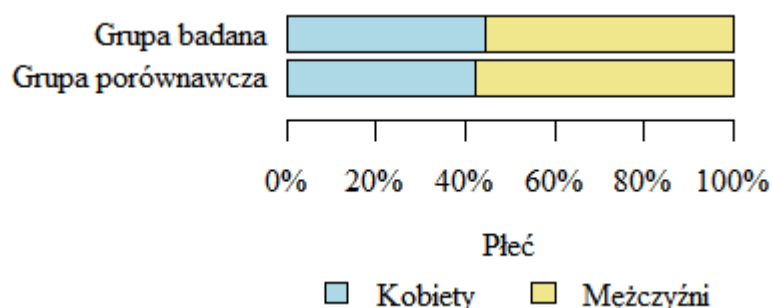
Tabela 11. Analiza danych demograficznych osób z grupy badanej oraz grupy porównawczej

Parametr		Grupa	
		Grupa badana (N=45)	Grupa porównawcza (N=45)
Wiek	śr±SD	53,53±15,83	51,87±14,55
	mediana	55	53
	kwartyle	41 - 64	41 – 60
Wiek [lata]	Do 20 lat	0 (0,00%)	0 (0,00%)
	21 - 30 lat	3 (6,67%)	5 (11,11%)
	31 - 40 lat	8 (17,78%)	6 (13,33%)
	41 - 50 lat	6 (13,33%)	6 (13,33%)
	51 - 60 lat	13 (28,89%)	17 (37,78%)
	61 - 70 lat	8 (17,78%)	6 (13,33%)
	71 - 80 lat	6 (13,33%)	4 (8,89%)
	81 - 90 lat	1 (2,22%)	1 (2,22%)
Płeć	Kobiety	20 (44,44%)	19 (42,22%)
	Mężczyźni	25 (55,56%)	26 (57,78%)

p – dla zmiennych ilościowych test Manna-Whitney’a, dla zmiennych jakościowych test chi-kwadrat lub dokładny test Fishera. Wiek i płeć – brak istotnych różnic $p>0,05$



Rycina 6. Graficzna ilustracja rozkładu liczebności chorych na przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej w poszczególnych przedziałach wiekowych w grupie badanej (ZG) oraz grupie porównawczej (PZ).



Rycina 7. Graficzna ilustracja struktury płci w grupie badanej (ZG) i w grupie porównawczej (PZ)

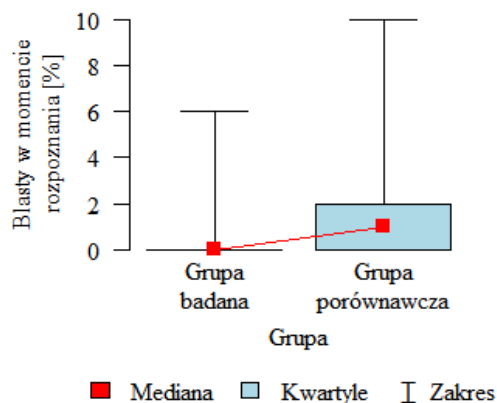
4.1.2. Analiza zmian w wynikach morfologii krwi, rozmazie krwi i szpiku u chorych na PBSz w chwili rozpoznania choroby

Analiza wykazała występowanie istotnych statystycznie różnic w zakresie stężenia hemoglobiny we krwi i odsetka blastów we krwi obwodowej w obu analizowanych grupach chorych na przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej (Tabela 12, Ryciny 8-9). W grupie badanej (ZG) wyjściowe stężenie hemoglobiny był niższe niż w grupie porównawczej (PZ). Odsetek komórek młodych (blastów) we krwi był niższy w grupie badanej (ZG) niż w grupie porównawczej (PZ).

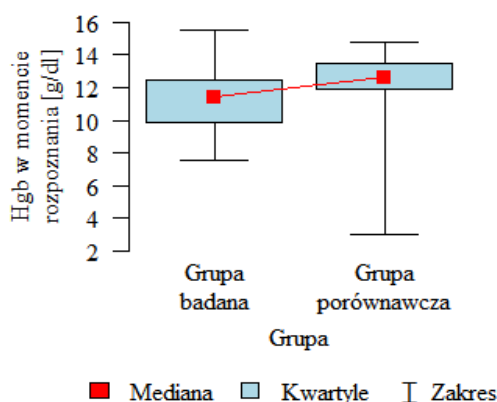
Tabela 12. Analiza porównawcza wartości poszczególnych parametrów morfologii krwi w momencie rozpoznania choroby

Parametr/wartość		Grupa	
		Grupa badana (N=45)	Grupa porównawcza (N=45)
WBC w momencie rozpoznania [G/l]	śr±SD	148,65±134,17	115,48±89,4
	mediana	87	78,5
	kwartyle	58 - 193	48 - 164
Blasty w momencie rozpoznania [%]	śr±SD	0,69±1,59	1,67±2,35
	mediana	0	1
	kwartyle	0 - 0	0 - 2
Bazofile w momencie rozpoznania [%]	śr±SD	3,43±2,69	2,83±3,01
	mediana	2,5	2
	kwartyle	2 - 4	1 - 4
Stężenie Hgb w momencie rozpoznania [g/dl]	śr±SD	11,24±1,78	12,4±1,87
	mediana	11,4	12,6
	kwartyle	9,9 - 12,5	11,9 - 13,5
Płytki krwi w momencie rozpoznania [G/l]	śr±SD	457±290,27	466,02±295
	mediana	360	419
	kwartyle	228 - 607	249 - 561
WBC w momencie rozpoznania	< 100 G/l	24 (53,33%)	28 (62,22%)
	> 100 G/l	21 (46,67%)	17 (37,78%)
Płytki krwi w momencie rozpoznania	<420 G/l	27 (60,00%)	23 (51,11%)
	>420 G/l	18 (40,00%)	22 (48,89%)

- w porównaniu do grupy badanej odsetek blastów i stężenie hemoglobiny (Hgb) we krwi w momencie rozpoznania choroby były istotnie większe w grupie porównawczej



Rycina 8. Analiza porównawcza wartości ilości blastów w rozmazie krwi obwodowej w chwili rozpoznania choroby

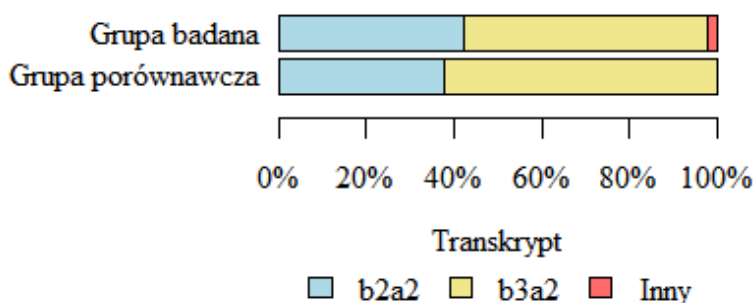


Rycina 9. Analiza wartości stężenia hemoglobiny w momencie rozpoznania przewlekłej białaczki szpikowej w grupie badanej oraz w grupie porównawczej

4.1.3. Charakterystyka i częstość występowania określonych form transkryptu BCR-ABL w badanych grupach chorych na przewlekłą białaczkę szpikową

U większości chorych w momencie rozpoznania stwierdzono obecność transkryptu b2a2 (e13a2) lub b3a2 (e14a2) onkogenu BCR-ABL1. W grupie badanej u 19 chorych stwierdzono transkrypt b2a2, a u 25 chorych transkrypt b3a2. Tylko u jednego chorego w grupie badanej potwierdzono obecność innego rodzaju transkryptu (e19a2). W grupie porównawczej

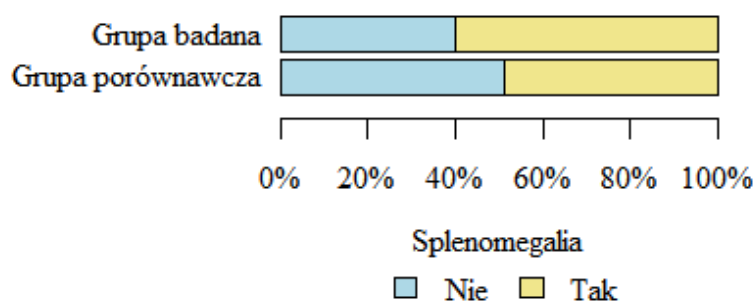
u 17 pacjentów wykryto transkrypt b2a2, a u 28 pacjentów transkrypt b3a2. Analiza częstości występowania analizowanych transkryptów BCR-ABL nie wykazała występowania znamienych statystycznie różnic w występowaniu obu rodzajów transkryptu w analizowanych grupach chorych (Rycina 10).



Rycina 10. Graficzna ilustracja częstości występowania poszczególnych transkryptów BCR-ABL w obu analizowanych grupach chorych na przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej

4.1.4. Częstość występowania powiększenia śledziony (splenomegalii) w grupie badanej (ZG) oraz grupie porównawczej (PZ)

Częstość występowania powiększenia śledziony w badaniu przedmiotowym (w cm poniżej łuku żebrowego) była porównywalna w obu ocenianych grupach (60% w grupie badanej vs 48,89%, w grupie porównawczej). Szczegółowe wyniki oceny przedstawiono w Tabeli 13 oraz na Rycinie 11.



Rycina 11. Częstość występowania splenomegalii w poszczególnych grupach.

Tabela 13. Częstość występowania splenomegalii (w cm poniżej łuku żebrowego w ocenie w badaniu przedmiotowym) oraz jej nasilenie w grupie badanej (ZG) oraz grupie porównawczej (PZ)

Parametr/wartość		Grupa	
		Grupa badana (N=45)	Grupa porównawcza (N=45)
Splenomegalia [cm spod łuku]	śr±SD	4,52±3,24	5,59±4,25
	mediana	4	4,5
	kwartyle	2 - 6	2 - 7,75
Splenomegalia	nie	18 (40,00%)	23 (51,11%)
	tak	27 (60,00%)	22 (48,89%)

Wartości p poniżej 0,05 wskazują na istotne różnice pomiędzy grupami. Brak istotnych różnic (wszystkie $p>0,05$).

4.1.5. Charakterystyka częstości i rodzaju chorób współistniejących

Dane dotyczące chorób współistniejących uzyskane na podstawie wywiadu, kart informacyjnych i analizy przyjmowanych leków pozwoliły stwierdzić, że do najczęstszych schorzeń współistniejących należały: nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca, niewydolność serca oraz cukrzyca. Porównanie częstości występowania chorób towarzyszących w obu grupach badanych potwierdziło obecność istotnych różnic w zakresie częstości współwystępowania nadciśnienia tętniczego i niewydolności serca. Schorzenia te częściej pojawiały się w grupie badanej (Tabela 14). Współwystępowanie nadciśnienia tętniczego stwierdzono u 29 chorych (64,44%) w grupie badanej i u 14 chorych (31,11%) w grupie porównawczej. Niewydolność serca rozpoznano u 6 chorych (13,33%) w grupie badanej, natomiast nie stwierdzono niewydolności serca u żadnego pacjenta w grupie porównawczej (0,00%).

Tabela 14. Analiza częstości występowania chorób współwystępujących u ocenianych chorych na przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej

Choroby współistniejące	Grupa	
	Grupa badana (N=45)	Grupa porównawcza (N=45)
Astma oskrzelowa	1 (2,22%)	1 (2,22%)
Depresja	1 (2,22%)	0 (0,00%)
Dna moczanowa	1 (2,22%)	1 (2,22%)
Choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy	1 (2,22%)	1 (2,22%)
Choroba refluksowa przełyku	0 (0,00%)	1 (2,22%)
Inne	1 (2,22%)	0 (0,00%)
Kamica nerkowa	0 (0,00%)	1 (2,22%)
Niedokrwistość z niedoboru żelaza	0 (0,00%)	2 (4,44%)
Nowotwór pęcherza moczowego	0 (0,00%)	1 (2,22%)
Nadciśnienie tętnicze	29 (64,44%)	14 (31,11%)
Choroba zwyrodnieniowa kręgosłupa	2 (4,44%)	3 (6,67%)
Niewydolność serca	6 (13,33%)	0 (0,00%)
Zaburzenia krążenia mózgowego	2 (4,44%)	1 (2,22%)
Zaburzenia rytmu i przewodzenia wymagające wszczepienia kardiostymulatora	2 (4,44%)	0 (0,00%)
Otyłość lub nadwaga (BMI>25)	1 (2,22%)	2 (4,44%)
Rak gruczołu krokowego	0 (0,00%)	1 (2,22%)
Stłuszczenie wątroby	0 (0,00%)	2 (4,44%)
Rak jelita grubego	1 (2,22%)	0 (0,00%)
Choroba niedokrwienności serca	9 (20,00%)	6 (13,33%)
Cukrzyca typu 2	8 (17,78%)	2 (4,44%)
Miażdżyca zarostowa tętnic	1 (2,22%)	0 (0,00%)
Kamica pęcherzyka żółciowego	2 (4,44%)	0 (0,00%)
Nadczynność tarczycy	0 (0,00%)	2 (4,44%)
Niedoczynność tarczycy	3 (6,67%)	1 (2,22%)
Przerost gruczołu krokowego	3 (6,67%)	2 (4,44%)
Niewydolność nerek	3 (6,67%)	2 (4,44%)

Analiza częstości występowania chorób współwystępujących u ocenianych chorych na przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej wykazała, że nadciśnienie tętnicze i

niewydolność serca częściej występowały w grupie badanej (ZG) niż w grupie porównawczej (PZ) - $p < 0,05$

4.1.6. Częstość oraz charakter chorób współwystępujących w ocenianych grupach chorych na przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej w oparciu o analizę porównawczą z użyciem indeksów chorób towarzyszących Charlson Comorbidity Index (CCI) oraz Cumulative Illness Rating Scale (CIRS)

Pacjentów w obu grupach poddano ocenie za pomocą indeksów chorób współistniejących, uwzględniających dysfunkcję poszczególnych układów i narządów. Kryteria diagnostyczne stosowane w obu skalach przedstawiono w Tabelach 15 – 16 [30,31,32,33].

Tabela 15. Indeks chorób towarzyszących Charlson Comorbidity Index (CCI)

Choroba	Punkty
Przebyty zawał serca	1
Zastoinowa niewydolność serca	1
Choroba naczyń obwodowych	1
Choroba naczyń mózgowych	1
Demencja	1
Przewlekła choroba płucna	1
Choroba układowa tkanki łącznej	1
Choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy	1
Łagodna choroba wątroby	1
Cukrzyca	1
Przebyty epizod naczyniowo-mózgowy z niedowładem	2
Umiarkowana lub ciężka choroba nerek	2
Cukrzyca z przewlekłymi powikłaniami	2
Rozsiana choroba nowotworowa	2
Białaczka	2
Chłoniak złośliwy	2
Umiarkowana lub ciężka choroba wątroby	3
Przerzutowy guz lity	6
Zespół nabytego niedoboru odporności	6

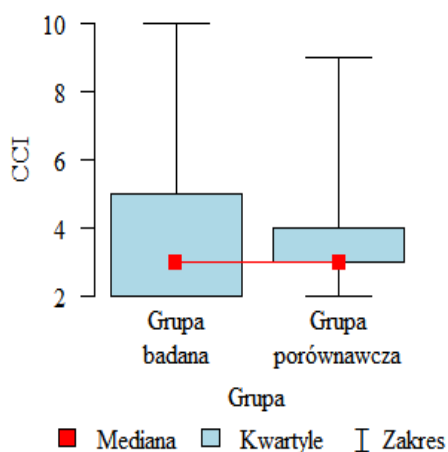
Tabela 16. Ilościowa ocena obciążenia pacjenta chorobami współistniejącymi (CIRS)

Ilościowa ocena obciążenia pacjenta chorobami współistniejącymi CIRS – (ang. CUMULATIVE ILLNESS RATING SCALE)
Ocenie podlegają kolejno: serce, ciśnienie tętnicze, układ naczyniowy, układ oddechowy, uszy/nos/gardło, górną część przewodu pokarmowego, dolną część przewodu pokarmowego, wątroba, nerki, układ moczowo-płciowy, układ mięśniowo-szkieletowy, układ narządów dokrewnych/metabolizm, układ nerwowy zaburzenia psychiczne.
Interpretacja: • zero punktów oznacza brak jakiejkolwiek dysfunkcji, • 1 punkt wskazuje na dysfunkcję łagodną lub istniejącą w przeszłości chorobowej dysfunkcję o znaczeniu klinicznym, • 2 punkty - dysfunkcję umiarkowaną lub chorobę wymagającą rozpoczęcia leczenia, • 3 punkty - ciężkie/przewlekłe, znaczące upośledzenie funkcji lub przewlekłą i źle kontrolowaną chorobę, • wreszcie 4 punkty przyznaje się w przypadku upośledzenia funkcji bardzo ciężkiego stopnia, wymagającego natychmiastowego leczenia. • za najwyższą dopuszczalną łączną wartość punktową dla pacjenta <i>go-go</i> najczęściej przyjmuje się 6 punktów, a pacjentów z wyższą liczbą punktów zalicza się do grupy <i>slow-go</i> lub <i>no-go</i>.

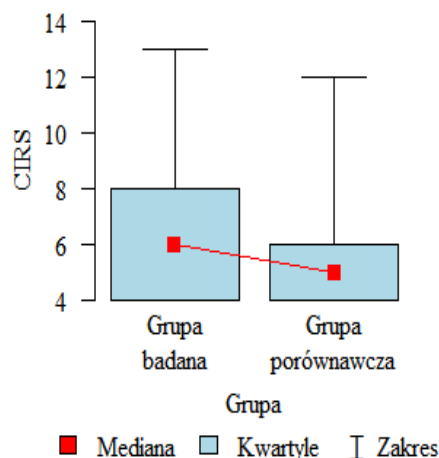
Mimo częstszego występowania nadciśnienia tętniczego i niewydolności serca w grupie badanej (ZG) analiza rozkładu indeksów CCI oraz CIRS pomiędzy analizowanymi grupami chorych na PBSz w fazie przewlekłej (ZG vs PZ) nie wykazała występowania istotnych statystycznie różnic.

Tabela 17. Analiza porównawcza z użyciem indeksów chorób towarzyszących Charlson Comorbidity Index (CCI) oraz Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) ocenianych grup chorych na przewlekłą białaczkę szpikową

Parametr		Grupa	
		Badana (N=45)	Porównawcza (N=45)
CCI	śr±SD	3,89±2,03	3,44±1,39
	mediana	3	3
	kwartyle	2 - 5	3 - 4
CIRS	śr±SD	6,6±2,56	5,53±1,82
	mediana	6	5
	kwartyle	4 - 8	4 - 6



Rycina 12. Graficzna ilustracja wyników porównania indeksów chorób towarzyszących Charlson Comorbidity Index (CCI) w analizowanych grupach chorych na przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej



Rycina 13. Graficzna ilustracja wyników porównania indeksów chorób towarzyszących Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) w analizowanych grupach chorych na przewlekłą białaczkę szpikową

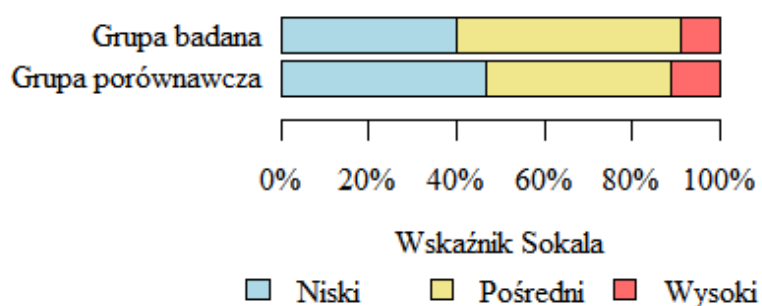
4.1.7. Ocena ryzyka niepomyślnego przebiegu przewlekłej białaczki szpikowej według skali Sokala i Hasforda

Wszyscy pacjenci zostali poddani ocenie wg skali prognostycznych. Użyto trzech standardowo stosowanych wskaźników prognostycznych: Sokala, Hasforda i ELTS, uwzględniających wiek, wielkość śledziony (poniżej łuku żebrowego), odsetek blastów we krwi obwodowej, liczbę płytek krwi, zawartość bazofilów i eozynofiliów we krwi. Pacjenci zostali zakwalifikowani do określonej grupy ryzyka: niskiego, pośredniego lub wysokiego dla każdej z prezentowanych skali.

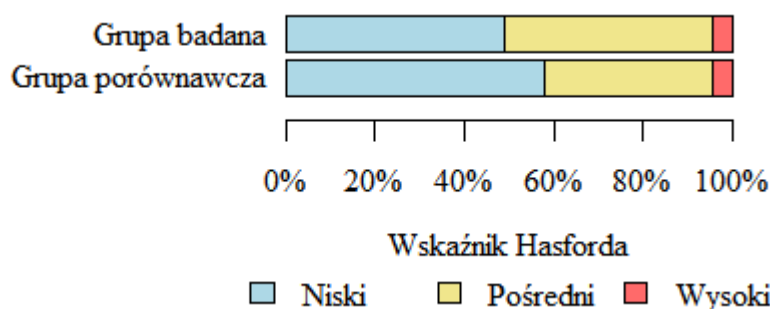
Ocena rozkładu grup ryzyka wg Sokala, Hasforda, ELTS w obu analizowanych grupach nie wykazała występowania istotnych różnic statystycznych (Tabela 17, Ryciny 11-13).

Tabela 18. Stopień ryzyka niepomyślnego przebiegu przewlekłej białaczki szpikowej w fazie przewlekłej u ocenianych chorych z grupy badanej i porównawczej w zależności od zastosowanej skali prognostycznej

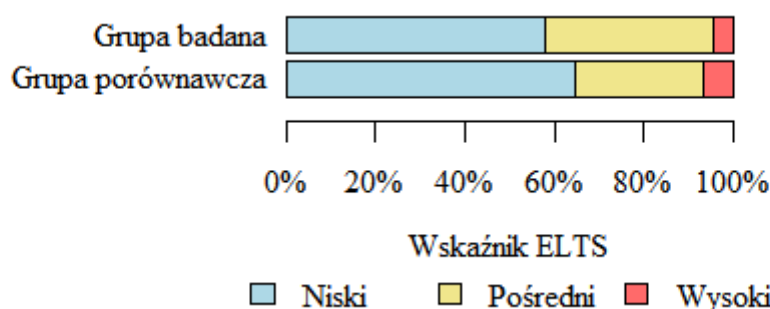
Parametr		Grupa	
		Badana (N=45)	Porównawcza (N=45)
Wskaźnik Sokala	Niski	18 (40,00%)	21 (46,67%)
	Pośredni	23 (51,11%)	19 (42,22%)
	Wysoki	4 (8,89%)	5 (11,11%)
Wskaźnik Hasforda	Niski	22 (48,89%)	26 (57,78%)
	Pośredni	21 (46,67%)	17 (37,78%)
	Wysoki	2 (4,44%)	2 (4,44%)
Wskaźnik ELTS	Niski	26 (57,78%)	29 (64,44%)
	Pośredni	17 (37,78%)	13 (28,89%)
	Wysoki	2 (4,44%)	3 (6,67%)



Rycina 14. Graficzna ilustracja rozkładu grup ryzyka niepomyślnego przebiegu przewlekłej białaczki szpikowej w badanych grupach pacjentów (ZG vs PZ) w oparciu o analizę za pomocą wskaźnika Sokala



Rycina 15. Graficzna ilustracja rozkładu grup ryzyka niepomyślnego przebiegu przewlekłej białaczki szpikowej w badanych grupach pacjentów (ZG vs PZ) wg wskaźnika Hasforda



Rycina 16. Graficzna ilustracja rozkładu grup ryzyka niepomyślnego przebiegu choroby w badanych grupach pacjentów (ZG vs PZ) z przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej wg wskaźnika ELTS

4.2. Ocena przestrzegania zaleceń leczniczych

Oceniono stosowanie się do zaleceń lekarskich w zakresie stosowania IM (compliance) u pacjentów z grupy badanej w trakcie 12 miesięcy 2018 roku. W okresie tym 38 z 45 pacjentów przyjmowało IM, u 6 pacjentów zmieniono leczenie na inhibitor kinazy tyrozynowej II linii, a 1 pacjentka zmarła z powodu progresji choroby. Prawie 85% chorych (84,21%), 32 z 38 odebrało 100% zaleczonej dawki IM (opakowań leku). 3 osoby (7,9%) odebrały 91,66% należytnej dawki leku, a kolejne 3 osoby (7,9%) odebrały jedynie 83,33% należytnej dawki leku. Łącznie chorzy w grupie badanej w 2018 roku przyjęli 98% należytnej dawki leku. Analizując compliance pod względem wieku osoby nie realizujące zaleceń terapeutycznych były z różnych grup wiekowych, 2 osoby poniżej 45 lat, 1 osoba w wieku „średnim” (45-60 lat) i 3 osoby w wieku ponad 60 lat.

4.3. Ocena tolerancji leczenia imatynibem

Wszyscy analizowani chorzy z rozpoznaniem PBSz otrzymywali IM doustnie w pierwszej linii terapii. Dawka dobową leku wynosiła 400 mg dziennie. U 3 pacjentów w trakcie obserwacji konieczna była redukcja dawki IM do 300 mg dziennie z powodu wystąpienia objawów toksyczności niehematologicznej (n=2) lub hematologicznej (n=1). W grupie porównawczej (PZ) wszyscy oceniani pacjenci przez cały okres obserwacji otrzymywali lek oryginalny. W grupie badanej (ZG) w trakcie obserwacji chorzy otrzymywali lek oryginalny lub lek generyczny. Analiza szczegółowa potwierdziła, że 57,88% pacjentów od momentu rozpoczęcia terapii do zakończenia okresu obserwacji przyjmowała lek generyczny, a 42,22% chorych w początkowym okresie terapii otrzymywała lek oryginalny, a potem generyczny.

4.3.1. Objawy uboczne terapii imatynibem

Występowanie objawów niepożądanych związanych z leczeniem za pomocą IM rejestrowano w całym okresie obserwacji i to zarówno w grupie badanej jak i porównawczej. Dla grupy badanej (ZG) mediana czasu obserwacji wynosiła 46,98 miesięcy (zakres 20,99-46,98 miesięcy), a dla grupy porównawczej (PZ) 89,95 miesięcy (zakres 37,03-91,99 miesięcy).

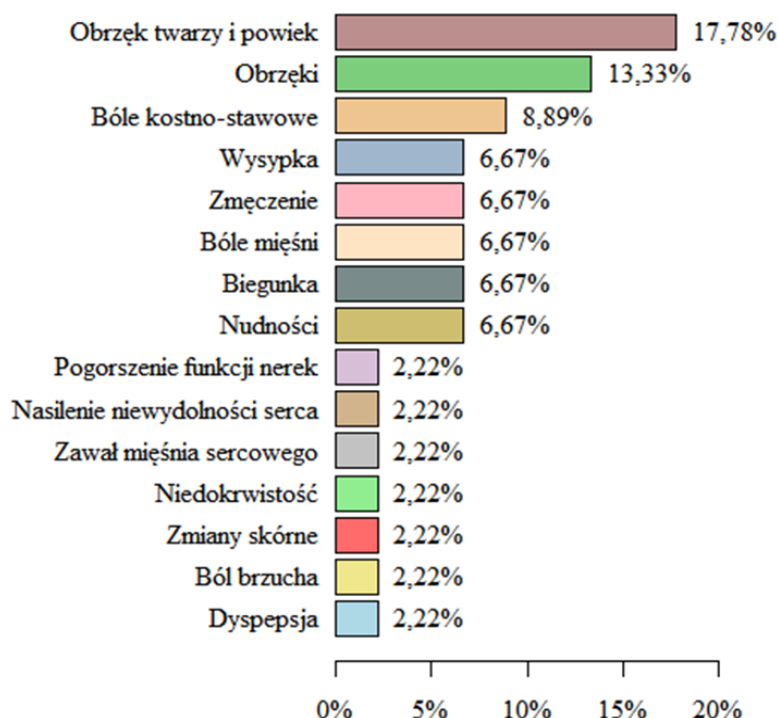
4.3.1.1. Toksyczność hematologiczna

Toksyczność hematologiczną leczenia IM oceniano stosując skalę *Common Terminology Criteria for Adverse Events* v5.0 (CTCAE). Za kryterium jej wystąpienia przyjęto spadek poziomu hemoglobiny poniżej 11,5 g/dl, liczby krwinek białych poniżej 4,0 G/l lub liczby płytek krwi poniżej 140 G/l stwierdzony w co najmniej w jednym badaniu podczas całego okresu obserwacji. W podobny sposób oceniono występowanie toksyczności niehematologicznej, w tym zaburzeń czynności nerek (kreatynina) oraz zaburzeń czynności wątroby: wzrost stężenia bilirubiny lub zwiększenia aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) lub aminotransferazy alaninowej (AlAT) we krwi. Przeprowadzona ocena wykazała istotnie częstsze występowanie toksyczności hematologicznej w grupie badanej (ZG), w tym małopłytkowości i niedokrwistości. Obniżoną wartość liczby płytek krwi odnotowano u 15 pacjentów w grupie badanej, i u 3 pacjentów w grupie porównawczej.

Obniżoną wartość stężenia hemoglobiny podczas całego okresu obserwacji potwierdzono u 23 pacjentów w grupie badanej i u 6 pacjentów w grupie porównawczej.

4.3.1.2. Toksyczność niehematologiczna

Ocena częstości występowania klinicznych objawów zatrzymania płynów w trakcie terapii IM wykazała ich występowanie u 17,78% (zwłaszcza twarzy i powiek). Rzadziej odnotowywano natomiast obecność bólów kostno-stawowych (8,89%), zmian skórnych o typie wysypki skórnej (6,67%), zmęczenia (6,67%), bóli mięśniowych (6,67%), biegunki (6,67%) i nudności (6,67%). Inne objawy toksyczności niehematologicznej, takie jak bóle brzucha i dyspepsja występowały rzadko. Wystąpienie wymienionych objawów niepożądanych w trakcie leczenia IM wymagało okresowego leczenia objawowego, w większości przypadków jednak z dobrym efektem. W żadnym przypadku objawy uboczne terapii IM nie były powodem stałego zaprzestania leczenia. Częstość występowania działań niepożądanych u pacjentów w grupie badanej przedstawiono na rycinie 17.



Rycina 17. Graficzna ilustracja częstości występowania najczęstszych objawów niepożądanych w trakcie stosowania IM w ocenianej grupie chorych (ZG) na przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej

Wystąpienie objawów toksyczności IM było jednak powodem redukcji dawki dobowej leku z 400 do 300mg na dobę w przypadku 3 chorych z grupy badanej (ZG). U dwóch osób redukcja nastąpiła z powodu toksyczności niehematologicznej, u jednej osoby z powodu toksyczności hematologicznej. U wszystkich z tych osób redukcja dawki IM okazała się skuteczną metodą kontynuacji leczenia.

Ocenę występowania objawów nietolerancji leczenia IM przeprowadzono także w grupie porównawczej (PZ). U większości chorych (86,76%) tolerancja leczenia IM była dobra, a ocenieni chorzy nie wymagali wdrożenia terapii objawowej i wspomagającej (Tabela 19).

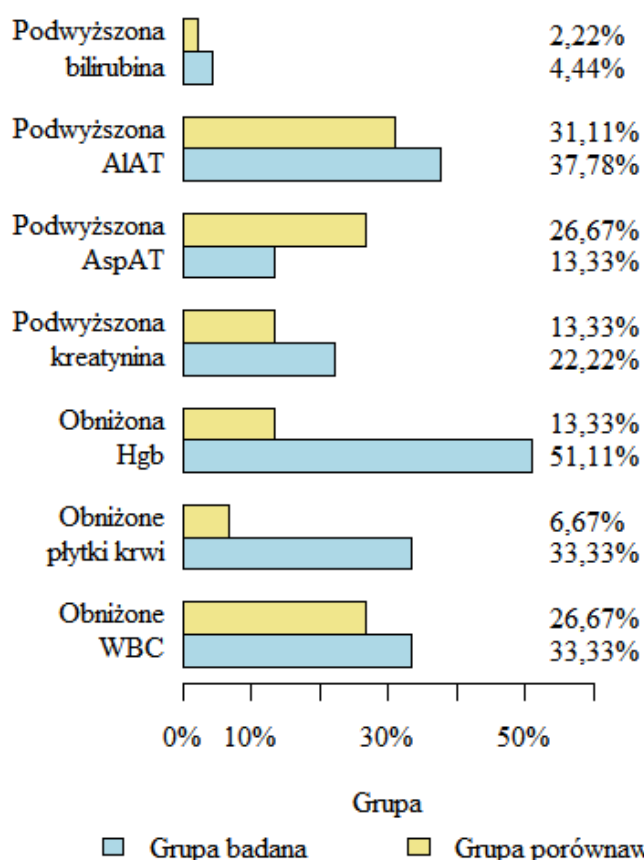
Tabela 19. Zestawienie częstości występowania objawów nietolerancji imatynibu w grupie porównawczej (PZ) - dane z dokumentacji lekarskiej

Przebieg terapii imatynibem	n	%
Brak objawów nietolerancji	39	86,67%
Nietolerancja	6	13,33%

Analiza częstości występowania toksyczności nerkowej i wątrobowej nie wykazała występowania istotnych różnic w tym zakresie w obu ocenianych grupach (ZG vs PZ), w zakresie poziomu kreatyniny i wskaźnika przesączania kłębuszkowego, poziomu bilirubiny, a także aktywności AspAT i AlAT. Ocena występowania zaburzeń czynności nerek wykazała podwyższony poziom kreatyniny u 10 pacjentów (22,22%) w grupie badanej (ZG) i u 6 pacjentów (13,33%) w grupie porównawczej (PZ). W grupie badanej (ZG) podwyższoną aktywność AspAT stwierdzono u 6 chorych (13,33%), podwyższoną aktywność AlAT u 17 chorych (37,78%) i podwyższony poziom bilirubiny u 2 chorych (4,44%). W grupie porównawczej podwyższoną aktywność AspAT wykazano u 12 chorych (26,67%), podwyższoną aktywność AlAT u 14 chorych (31,11%) i zwiększony poziom bilirubiny u 1 osoby (2,22%). Częstość zmian w zakresie stężenia kreatyniny, bilirubiny lub aktywności aminotransferaz nie różniły się istotnie w obu grupach (ZG vs PZ) (Tabela 20, Rycina 18).

Tabela 20. Analiza częstości występowania laboratoryjnych wykładników uszkodzenia nerek i wątroby oraz odchył w morfologii krwi w obu grupach chorych na PBSz

Toksyczność	Grupa	
	Grupa badana (N=45)	Grupa porównawcza (N=45)
Obniżone WBC	15 (33,33%)	12 (26,67%)
Obniżone płytki krwi	15 (33,33%)	3 (6,67%)
Obniżona Hgb	23 (51,11%)	6 (13,33%)
Podwyższona kreatynina	10 (22,22%)	6 (13,33%)
Podwyższona AspAT	6 (13,33%)	12 (26,67%)
Podwyższona AlAT	17 (37,78%)	14 (31,11%)
Podwyższona bilirubina	2 (4,44%)	1 (2,22%)



Rycina 18. Graficzna ilustracja częstości występowania laboratoryjnych wykładników uszkodzenia nerek i wątroby oraz zmian w morfologii krwi w obu analizowanych grupach chorych (ZG, PZ) na przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej

4.3.1.3. Ocena toksyczności IM w zakresie innych tkanek i narządów

W grupie badanej (ZG) przeprowadzono testy czynnościowe tarczycy w trakcie leczenia IM. U żadnego chorego nie stwierdzono klinicznych objawów nadczynności lub niedoczynności tarczycy. W każdym przypadku czas ekspozycji na IM był dłuższy niż 6 miesięcy. Przeprowadzone badania nie potwierdziły istotnego wpływu terapii za pomocą IM na wyniki testów odzwierciedlających funkcję osi przysadka mózgowa-tarczyca. U pojedynczych chorych wartości poziomu tyreotropiny (TSH), trójiodotyroniny (fT3) i tyroksyny (fT4) nie mieściły się w granicach normy laboratoryjnej (Tabela 21).

Tabela 21. Wyniki testów laboratoryjnych odzwierciedlających funkcję osi przysadka mózgowa-tarczyca u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej leczonych imatynibem w dawce 400mg/dzień doustnie - grupa badana (ZG)

Parametr		n
TSH	Poniżej 0,27 μ IU/ml	3
	0,27-4,2 μ IU/ml	41
	Powyżej 4,2 μ IU/ml	1
FT3	Poniżej 2,02 pg/ml	1
	2,02-4,33 pg/ml	43
	Powyżej 4,33 pg/ml	1
FT4	Poniżej 0,93 ng/dl	0
	0,93-1,7 ng/dl	38
	Powyżej 1,7 ng/dl	7

U pacjentów w grupie badanej (ZG) dokonano także oceny częstości występowania zmian w badaniu elektrokardiograficznym (EKG) oraz nieprawidłowości w badaniu echokardiograficznym jam serca (ECHO). Analiza ta nie potwierdziła obecności zmian w zakresie długości odcinka QT przed rozpoczęciem terapii IM. U ponad 11% ocenianych pacjentów wykazano jednak jego wydłużenie podczas stosowania leku. Ocena wyników badania ECHO wykazała występowanie zaburzeń kurczliwości mięśnia sercowego u 3 analizowanych osób wyjściowo oraz 5 z 42 analizowanych osób w trakcie terapii IM (Tabela 22).

Tabela 22. Częstość występowania zmian odcinka QT oraz zaburzonej kurczliwości mięśnia sercowego w badaniu ECHO w analizowanej grupie chorych na przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej leczonych imatynibem

Parametr		N
QT	Prawidłowy	40
	Wydłużony	5
Zaburzenia kurczliwości	Nie	37
	Tak	5
	Brak echokardiografii	3

4.4. Ocena odpowiedzi na imatynib w chorych na przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej

Dla oceny odpowiedzi na leczenie IM przyjęto kryteria odpowiedzi optymalnej i niepowodzenia leczenia u chorych na PBSz leczonych inhibitorem kinazy tyrozynowej w 1 linii terapii opracowane w 2013 roku przez European LeukemiaNet [112].

Kierując się wymienionymi kryteriami przyjęto, że odpowiedź optymalną charakteryzuje ilość kopii transkryptu BCR-ABL1

- poniżej 10 % po 3 miesiącach leczenia,
- poniżej 1 % po 6 miesiącach leczenia,
- poniżej 0,1 % po 12 miesiącach leczenia i w kolejnych badaniach

W podobny sposób postępowano w przypadku stwierdzenia sytuacji ostrzegawczej (Tabela 10).

Zarówno w grupie badanej (ZG) jak i porównawczej (PZ) odpowiedź optymalną potwierdzono u 80% pacjentów. W obu ocenianych grupach 20% chorych nie uzyskało odpowiedzi optymalnej w poszczególnych punktach czasowych.

W grupie badanej (ZG) odpowiedź optymalną po 3 miesiącach uzyskało 23/45 (51,11%) ocenianych chorych, po 6 miesiącach leczenia kolejne 7/45 osób (15,56%), a po 12 miesiącach leczenia dodatkowo 6/45 (13,33%) pacjentów. W okresie pierwszych 12 miesięcy nikt z ocenianych chorych nie utracił uzyskanej uprzednio odpowiedzi hematologicznej oraz

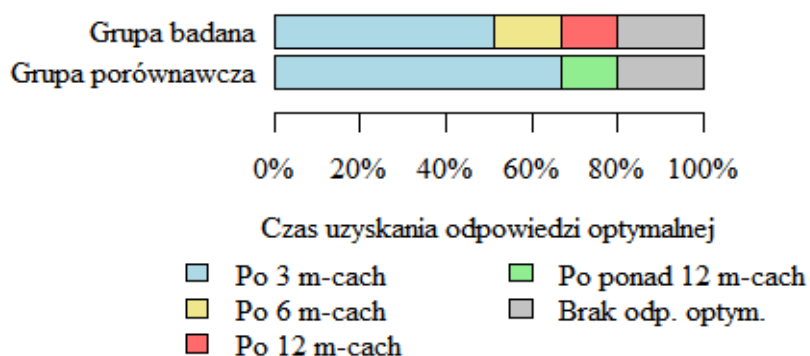
molekularnej. Nie doszło również do progresji choroby do bardziej zaawansowanych faz choroby.

W grupie porównawczej (PZ) po 3 miesiącach leczenia IM odpowiedź optymalną uzyskało 30/40 (66,67 %) pacjentów. Żadna z pozostałych osób nie uzyskała jednak odpowiedzi optymalnej zarówno po 6 jak i po 12 miesiącach leczenia, spełniając jedynie warunki odpowiedzi definiowane jako ostrzeżenie. U 6/45 (13,33%) chorych uzyskano odpowiedź optymalną w okresie późniejszym, to jest po 12 miesiącu leczenia IM. W przypadkach tych odpowiedź lepszą niż większa odpowiedź molekularna (poziom transkryptu BCR-ABL1 < 0,1%) uzyskano odpowiednio po 15 miesiącach (3 osoby) i po 18 miesiącach leczenia (kolejne 3 osoby).

Czas uzyskania odpowiedzi optymalnej w poszczególnych grupach przedstawiono w Tabeli 23 oraz na Rycinie 19.

Tabela 23. Odsetek odpowiedzi optymalnych oraz czas do ich uzyskania u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej otrzymujących imatynib w 1-linii terapii oceniony zgodnie z kryteriami ELNet z 2013 roku (ocena pierwszych 12 miesięcy terapii)

Parametr		Grupa		p
		Grupa badana (N=45)	Grupa porównawcza (N=45)	
Odpowiedź optymalna	Nie	9 (20,00%)	9 (20,00%)	p=0,999
	Tak	36 (80,00%)	36 (80,00%)	
Czas uzyskania odpowiedzi optymalnej	Po 3 m-cach	23 (51,11%)	30 (66,67%)	p<0,001 *
	Po 6-m-cach	7 (15,56%)	0 (0,00%)	
	Po 12 m-cach	6 (13,33%)	0 (0,00%)	
	Po ponad 12 m-cach	0 (0,00%)	6 (13,33%)	
	Brak odp. optymalnej	9 (20,00%)	9 (20,00%)	



Rycina 19. Czas do uzyskania oraz charakter odpowiedzi na leczenie imatynibem stosowanym w 1-linii terapii chorych na przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej

Tabela 24. Odsetki odpowiedzi optymalnych po 3, 6 i 12 miesiącach terapii imatynibem u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej z grupy badanej (ZG) oraz porównawczej (PZ)

Parametr		Grupa		p
		Grupa badana (N=45)	Grupa porównawcza (N=45)	
Odpowiedź optymalna po 3 m-cach	Tak	23 (51,11%)	30 (66,67%)	p=0,023 *
	Brak, ostrzeżenie	21 (46,67%)	10 (22,22%)	
	Brak, niepowodzenie	0 (0,00%)	2 (4,44%)	
	Brak danych	0 (0,00%)	3 (6,67%)	
Odpowiedź optymalna po 6 m-cach	Tak	30 (66,67%)	28 (62,22%)	p=0,291
	Brak, ostrzeżenie	11 (24,44%)	8 (17,78%)	
	Brak, niepowodzenie	4 (8,89%)	9 (20,00%)	
Odpowiedź optymalna po 12 m-cach	Tak	36 (80,00%)	28 (62,22%)	p=0,165
	Brak, ostrzeżenie	1 (2,22%)	4 (8,89%)	
	Brak, niepowodzenie	7 (15,56%)	11 (24,44%)	
	Brak danych	1 (2,22%)	2 (4,44%)	

Czas uzyskania odpowiedzi optymalnej był różny w grupie badanej (ZG) i w grupie porównawczej (PZ). W grupie porównawczej (PZ) odsetek chorych, którzy uzyskali odpowiedź wcześniej po 3 miesiącach był wyższy ($p < 0,001$). Wyższy był także odsetek chorych z odpowiedzią optymalną po 12 miesiącu leczenia. Ocena skumulowanego odsetka odpowiedzi optymalnych po całym okresie oceny nie potwierdziła jednak różnic w częstości jej uzyskiwania (zarówno w grupie porównawczej jak i badanej 80%).

4.4.1. Częstość oporności na leczenie

Oporność mutacyjną potwierdzoną badaniem sekwencjonowania dwukierunkowego metodą Sangera domeny kinazowej genu *BCR-ABL1* (*BCR-ABL1KD*) wykazano u 1 osoby (2,22%) z grupy badanej (mutacja *BCR-ABL1KD* T315I) i u 2 osób (4,44%) w grupie porównawczej (mutacje *BCR-ABL1KD* T315I i *BCR-ABL1KD* F359I). W przypadkach tych po stwierdzeniu obecności mutacji *BCR-ABL1KD* odpowiedzialnych za oporność na IM zmieniono leczenie na inhibitor kinazy tyrozynowej drugiej generacji lub trzeciej generacji (ponatynib).

U 3 chorych (8,33%) z grupy porównawczej stwierdzono utratę wcześniej uzyskanej odpowiedzi optymalnej. U wszystkich chorych utratę odpowiedzi zaobserwowano po czasie dłuższym niż 2 lata przyjmowania IM. W grupie badanej (ZG) u 2 osób zaobserwowano przejściową utratę odpowiedzi optymalnej. Wynikało to z samodzielnej decyzji chorych o czasowym przerwaniu leczenia. Po ponownym włączeniu IM udało się ponownie uzyskać odpowiedź optymalną.

4.5 Czynniki wpływające na wynik leczenia imatynibem

Przeprowadzona ocena nie potwierdziła istotnego wpływu płci na częstość uzyskania odpowiedzi optymalnej po 3, 6 i 12 miesiącach leczenia zarówno w grupie porównawczej jak i w grupie badanej.

Tabela 25. Czas do uzyskania odpowiedzi optymalnej u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową leczonych imatynibem w zależności od płci u wszystkich pacjentów (analizowane łącznie grupa badana - ZG i porównawcza - PZ)

Parametr		Płeć		p
		Kobiety (N=39)	Mężczyźni (N=51)	
Czas uzyskania odpowiedzi optymalnej	Po 3 m-cach	22 (56,41%)	31 (60,78%)	P=0,346
	Po 6 m-cach	5 (12,82%)	2 (3,92%)	
	Po 12 m-cach	4 (10,26%)	2 (3,92%)	
	Po ponad 12 m-cach	2 (5,13%)	4 (7,84%)	
	Brak odp. optymalnej	6 (15,38%)	12 (23,53%)	
Odpowiedź optymalna po 3 m-cach	Tak	22 (56,41%)	32 (62,75%)	P=0,911
	Brak, ostrzeżenie	14 (35,90%)	17 (33,33%)	
	Brak, niepowodzenie	1 (2,56%)	1 (1,96%)	
	Brak danych	2 (5,13%)	1 (1,96%)	
Odpowiedź optymalna po 6 m-cach	Tak	26 (66,67%)	32 (62,75%)	p=0,81
	Brak, ostrzeżenie	7 (17,95%)	12 (23,53%)	
	Brak, niepowodzenie	6 (15,38%)	7 (13,73%)	
Odpowiedź optymalna po 12 m-cach	Tak	30 (76,92%)	34 (66,67%)	P=0,642
	Brak, ostrzeżenie	2 (5,13%)	3 (5,88%)	
	Brak, niepowodzenie	6 (15,38%)	12 (23,53%)	
	Brak danych	1 (2,56%)	2 (3,92%)	

Analiza częstości odpowiedzi optymalnej wykazała występowanie istotnych różnic w poszczególnych grupach wiekowych. Odsetek odpowiedzi optymalnych po 12 miesiącach leczenia był istotnie wyższy u osób w wieku powyżej 60 lat w porównaniu do osób w wieku od 46 do 60 lat (odpowiednio 84,62% vs 57,14%). Zależność tą potwierdzono w przypadku

oceny dokonanej w całej analizowanej grupie chorych. Ocena przeprowadzona wśród chorych z grupy porównawczej (PZ) wykazała także, że czas do uzyskania odpowiedzi optymalnej był najkrótszy w grupie pacjentów powyżej 60 lat, a najdłuższy u chorych w wieku od 46 do 60 lat (Tabela 26-28).

Tabela 26. Czas do uzyskania odpowiedzi optymalnej u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową leczonych imatynibem w zależności od wieku (cała analizowana grupa chorych)

Parametr		Wiek			P
		Do 45 lat (N=29)	46-60 lat (N=35)	Ponad 60 lat (N=26)	
Czas uzyskania odpowiedzi optymalnej	Po 3 m-cach	20 (68,97%)	16 (45,71%)	17 (65,38%)	p=0,279
	Po 6 m-cach	2 (6,90%)	2 (5,71%)	3 (11,54%)	
	Po 12 m-cach	1 (3,45%)	3 (8,57%)	2 (7,69%)	
	Po ponad 12 m-cach	3 (10,34%)	2 (5,71%)	1 (3,85%)	
	Brak odp. optymalnej	3 (10,34%)	12 (34,29%)	3 (11,54%)	
Odpowiedź optymalna po 3 m-cach	Tak	21 (72,41%)	16 (45,71%)	17 (65,38%)	p=0,15
	Brak, ostrzeżenie	7 (24,14%)	15 (42,86%)	9 (34,62%)	
	Brak, niepowodzenie	0 (0,00%)	2 (5,71%)	0 (0,00%)	
	Brak danych	1 (3,45%)	2 (5,71%)	0 (0,00%)	
Odpowiedź optymalna po 6 m-cach	Tak	20 (68,97%)	18 (51,43%)	20 (76,92%)	p=0,299
	Brak, ostrzeżenie	6 (20,69%)	9 (25,71%)	4 (15,38%)	
	Brak, niepowodzenie	3 (10,34%)	8 (22,86%)	2 (7,69%)	
Odpowiedź optymalna po 12 m-cach	Tak	22 (75,86%)	20 (57,14%)	22 (84,62%)	p=0,033*
	Brak, ostrzeżenie	3 (10,34%)	2 (5,71%)	0 (0,00%)	
	Brak, niepowodzenie	3 (10,34%)	12 (34,29%)	3 (11,54%)	
	Brak danych	1 (3,45%)	1 (2,86%)	1 (3,85%)	

Tabela 27. Czas do uzyskania oraz odsetki odpowiedzi optymalnych u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej leczonych imatynibem w zależności od wieku (grupa badana - ZG)

Parametr		Wiek			P
		Do 50 lat (N=17)	51-60 lat (N=13)	Ponad 60 lat (N=15)	
Czas do uzyskania odpowiedzi optymalnej	3 m-cr	10 (58,82%)	6 (46,15%)	7 (46,67%)	p=0,854
	6 m-cy	3 (17,65%)	1 (7,69%)	3 (20,00%)	
	12 m-cy	1 (5,88%)	3 (23,08%)	2 (13,33%)	
	>12 m-cy	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	
	Brak odp. optymalnej	3 (17,65%)	3 (23,08%)	3 (20,00%)	
Odpowiedź optymalna po 3 m-cach	Tak	11 (64,71%)	6 (46,15%)	7 (46,67%)	p=0,492
	Brak, ostrzeżenie	6 (35,29%)	7 (53,85%)	8 (53,33%)	
	Brak, niepowodzenie	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	
Odpowiedź optymalna po 6 m-cach	Tak	13 (76,47%)	7 (53,85%)	10 (66,67%)	p=0,678
	Brak, ostrzeżenie	3 (17,65%)	5 (38,46%)	3 (20,00%)	
	Brak, niepowodzenie	1 (5,88%)	1 (7,69%)	2 (13,33%)	
Odpowiedź optymalna po 12 m-cach	Tak	14 (82,35%)	10 (76,92%)	12 (80,00%)	p=0,871
	Brak, ostrzeżenie	1 (5,88%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	
	Brak, niepowodzenie	2 (11,76%)	3 (23,08%)	2 (13,33%)	
	Brak danych	0 (0,00%)	0 (0,00%)	1 (6,67%)	

Tabela 28. Czas do uzyskania oraz odsetki odpowiedzi optymalnych u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową leczonych imatynibem w zależności od wieku (grupa porównawcza - PZ)

Parametr		Wiek			P
		Do 45 lat (N=15)	46-60 lat (N=19)	Ponad 60 lat (N=11)	
Czas uzyskania odpowiedzi optymalnej	Po 3 m-cach	11 (73,33%)	9 (47,37%)	10 (90,91%)	p=0,024 *
	Po 6 m-cach	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	
	Po 12 m-cach	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	
	Po ponad 12 m- cach	3 (20,00%)	2 (10,53%)	1 (9,09%)	
	Brak odp. optym.	1 (6,67%)	8 (42,11%)	0 (0,00%)	
Odpowiedź optymalna po 3 m-cach	Tak	11 (73,33%)	9 (47,37%)	10 (90,91%)	p=0,223
	Brak, ostrzeżenie	3 (20,00%)	6 (31,58%)	1 (9,09%)	
	Brak, niepowodzenie	0 (0,00%)	2 (10,53%)	0 (0,00%)	
	Brak danych	1 (6,67%)	2 (10,53%)	0 (0,00%)	
Odpowiedź optymalna po 6 m-cach	Tak	9 (60,00%)	9 (47,37%)	10 (90,91%)	p=0,186
	Brak, ostrzeżenie	3 (20,00%)	4 (21,05%)	1 (9,09%)	
	Brak, niepowodzenie	3 (20,00%)	6 (31,58%)	0 (0,00%)	
Odpowiedź optymalna po 12 m-cach	Tak	10 (66,67%)	8 (42,11%)	10 (90,91%)	p=0,079
	Brak, ostrzeżenie	2 (13,33%)	2 (10,53%)	0 (0,00%)	
	Brak, niepowodzenie	2 (13,33%)	8 (42,11%)	1 (9,09%)	
	Brak danych	1 (6,67%)	1 (5,26%)	0 (0,00%)	

Uzyskiwanie odpowiedzi optymalnej nie było uzależnione od współwystępowania chorób towarzyszących w żadnej z analizowanych grup pacjentów (ZG, PZ). Wpływ ten był także nieistotny w przypadku analizy łącznej przeprowadzonej dla wszystkich ocenianych chorych (z grupy porównawczej i z grupy badanej). Ocena wpływu poszczególnych chorób współistniejących (nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca, niewydolność serca, cukrzyca, choroby tarczycy) nie potwierdziła ich wpływu na częstość uzyskiwanych odpowiedzi optymalnych.

Analiza wpływu poszczególnych parametrów morfologii krwi w momencie rozpoznania choroby, takich jak liczba leukocytów, liczba bazofili, stężenie hemoglobiny, liczba płytek krwi nie wykazała ich wpływu na częstość uzyskiwanych odpowiedzi optymalnych.

Podobna ocena przeprowadzona w grupie wszystkich analizowanych pacjentów wykazała, że częstość uzyskiwania odpowiedzi optymalnej po 3 miesiącach terapii IM jest zależna od liczby blastów we krwi w chwili rozpoznania. I tak, odsetek uzyskanych odpowiedzi optymalnych u chorych z liczbą blastów we krwi nieprzekraczającą 1% był istotnie wyższy w porównaniu do chorych z odsetkiem blastów we krwi $>1\%$, odpowiednio 88,89% vs 41,67 % ($p=0,022$). Zależności tej nie potwierdzono w odniesieniu do częstości uzyskiwanych odpowiedzi optymalnych w kolejnych punktach oceny wyników terapii IM (Tabela 29).

Tabela 29. Czas do uzyskania oraz odsetek odpowiedzi optymalnych po 3,6 i 12 miesiącach leczenia imatynibem u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej w zależności od liczby blastów we krwi w momencie rozpoznania choroby

Parametr		Blasty w momencie rozpoznania			p
		0% (N=57)	1% (N=9)	>1% (N=24)	
Czas uzyskania odpowiedzi optymalnej	3 m-ce	35 (61,40%)	8 (88,89%)	10 (41,67%)	p=0,39 ₁
	6 m-cy	5 (8,77%)	0 (0,00%)	2 (8,33%)	
	>Do 12 m-cy	4 (7,02%)	0 (0,00%)	2 (8,33%)	
	Po ponad 12 m-cach	2 (3,51%)	0 (0,00%)	4 (16,67%)	
	Brak odp. optym.	11 (19,30%)	1 (11,11%)	6 (25,00%)	
Odpowiedź optymalna po 3 m-cach	Tak	36 (63,16%)	8 (88,89%)	10 (41,67%)	p=0,02 _{2 *}
	Brak, ostrzeżenie	20 (35,09%)	0 (0,00%)	11 (45,83%)	
	Brak, niepowodzenie	1 (1,75%)	1 (11,11%)	0 (0,00%)	
	Brak danych	0 (0,00%)	0 (0,00%)	3 (12,50%)	
Odpowiedź optymalna po 6 m-cach	Tak	39 (68,42%)	8 (88,89%)	11 (45,83%)	p=0,12 ₉
	Brak, ostrzeżenie	11 (19,30%)	0 (0,00%)	8 (33,33%)	
	Brak, niepowodzenie	7 (12,28%)	1 (11,11%)	5 (20,83%)	
Odpowiedź optymalna po 12 m-cach	Tak	42 (73,68%)	8 (88,89%)	14 (58,33%)	p=0,36 ₈
	Brak, ostrzeżenie	4 (7,02%)	0 (0,00%)	1 (4,17%)	
	Brak, niepowodzenie	9 (15,79%)	1 (11,11%)	8 (33,33%)	
	Brak danych	2 (3,51%)	0 (0,00%)	1 (4,17%)	

Analiza związku pomiędzy typem transkryptu BCR-ABL [e14a2(b3a2) vs e13a2(b2a2)] a częstością uzyskiwanych odpowiedzi optymalnych u wszystkich ocenianych pacjentów wykazała istotnie wyższe odsetki odpowiedzi po 3 i 6 miesiącach leczenia IM u osób z transkryptem e14a2 (b3a2). Odsetki uzyskanych odpowiedzi optymalnych odpowiednio po 3 i 6 miesiącach wyniosły odpowiednio 73,58% vs 38,89% ($p=0,003$) i 77,36% vs 44,44% ($p=0,003$). Zależności tej nie potwierdzono w przypadku dłuższego niż 12 miesięcy okresu leczenia. Analizując wyniki wpływu typu transkryptu BCR-ABL na częstość uzyskiwanych odpowiedzi optymalnych w grupie badanej oraz grupie porównawczej zauważono, że zależność ta ma charakter bardziej złożony. I tak, w grupie badanej (ZG) odsetek osiągniętych odpowiedzi optymalnych po 3 i 6 miesiącach leczenia był wyższy u chorych z transkryptem e14a2 (b3a2) niż z transkryptem e13a2 (b2a2) [odpowiednio po 3 i 6 miesiącach leczenia - 68,00% vs 31,58% ($p=0,037$) i 76,00% vs 52,63% ($p=0,04$)]. W grupie porównawczej (PZ) natomiast wyższy odsetek uzyskanych odpowiedzi optymalnych stwierdzono jedynie po 6 miesiącach leczenia – odpowiednio 78,57% vs 35,29% ($p=0,013$). W pozostałych punktach oceny w obydwu grupach nie stwierdzono występowania istotnych statystycznych różnic (Tabela 30).

Tabela 30. Wpływ typu transkryptu BCR-ABL [e14a2 (b3a2), e13a2 (b2a2)] na czas do uzyskania i częstość uzyskiwanych odpowiedzi optymalnych u wszystkich analizowanych chorych na przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej leczonych imatynibem w 1-linii terapii

Parametr		Transkrypt		p
		b2a2 (N=36)	b3a2 (N=53)	
Czas do uzyskania odpowiedzi optymalnej	3 m-c3	14 (38,89%)	38 (71,70%)	p=0,014 *
	6 m-cy	4 (11,11%)	3 (5,66%)	
	12 m-cy	2 (5,56%)	4 (7,55%)	
	Ponad 12 m-cy	4 (11,11%)	2 (3,77%)	
	Brak odpowiedzi	12 (33,33%)	6 (11,32%)	
Odpowiedź optymalna po 3 m-cach	Tak	14 (38,89%)	39 (73,58%)	p=0,003 *
	Brak, ostrzeżenie	19 (52,78%)	12 (22,64%)	
	Brak, niepowodzenie	1 (2,78%)	1 (1,89%)	
	Brak danych	2 (5,56%)	1 (1,89%)	
Odpowiedź optymalna po 6 m-cach	Tak	16 (44,44%)	41 (77,36%)	p=0,003 *
	Brak, ostrzeżenie	10 (27,78%)	9 (16,98%)	
	Brak, niepowodzenie	10 (27,78%)	3 (5,66%)	
Odpowiedź optymalna po 12 m-cach	Tak	20 (55,56%)	43 (81,13%)	p=0,069
	Brak, ostrzeżenie	2 (5,56%)	3 (5,66%)	
	Brak, niepowodzenie	11 (30,56%)	7 (13,21%)	

Tabela 31. Wpływ typu transkryptu BCR-ABL [e14a2 (b3a2), e13a2 (b2a2)] na częstość uzyskiwanych odpowiedzi optymalnych w wyniku terapii imatynibem u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej w grupie badanej (ZG)

Parametr		Transkrypt		p
		b2a2 (N=19) n, (%)	b3a2 (N=25) n, (%)	
Czas do uzyskania odpowiedzi optymalnej	3 m-ce	6 (31,58%)	16 (64,00%)	p=0,056
	6 m-cy	4 (21,05%)	3 (12,00%)	
	Po 12 m-cy	2 (10,53%)	4 (16,00%)	
	Po ponad 12 m-cach	0 (0,00%)	0 (0,00%)	
	Brak odp. optym.	7 (36,84%)	2 (8,00%)	
Odpowiedź optymalna po 3 m-cach	Tak	6 (31,58%)	17 (68,00%)	p=0,037 *
	Brak, ostrzeżenie	13 (68,42%)	8 (32,00%)	
	Brak, niepowodzenie	0 (0,00%)	0 (0,00%)	
Odpowiedź optymalna po 6 m-cach	Tak	10 (52,63%)	19 (76,00%)	p=0,04 *
	Brak, ostrzeżenie	5 (26,32%)	6 (24,00%)	
	Brak, niepowodzenie	4 (21,05%)	0 (0,00%)	
Odpowiedź optymalna po 12 m-cach	Tak	12 (63,16%)	23 (92,00%)	p=0,059
	Brak, ostrzeżenie	1 (5,26%)	0 (0,00%)	
	Brak, niepowodzenie	5 (26,32%)	2 (8,00%)	
	Brak danych	1 (5,26%)	0 (0,00%)	

Tabela 32. Wpływ typu transkryptu BCR-ABL [e14a2 (b3a2), e13a2 (b2a2)] na częstość uzyskiwanych odpowiedzi optymalnych w wyniku terapii imatynibem u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej w grupie porównawczej (PZ)

Parametr		Transkrypt		P
		b2a2 (N=17)	b3a2 (N=28)	
Czas do uzyskania odpowiedzi optymalnej	3 m-ce	8 (47,06%)	22 (78,57%)	p=0,088
	6 m-cy	0 (0,00%)	0 (0,00%)	
	12 m-cy	0 (0,00%)	0 (0,00%)	
	Ponad 12 m-cy	4 (23,53%)	2 (7,14%)	
	Brak odp. optym.	5 (29,41%)	4 (14,29%)	
Odpowiedź optymalna po 3 m-cach	Tak	8 (47,06%)	22 (78,57%)	p=0,137
	Brak, ostrzeżenie	6 (35,29%)	4 (14,29%)	
	Brak, niepowodzenie	1 (5,88%)	1 (3,57%)	
	Brak danych	2 (11,76%)	1 (3,57%)	
Odpowiedź optymalna po 6 m-cach	Tak	6 (35,29%)	22 (78,57%)	p=0,013 *
	Brak, ostrzeżenie	5 (29,41%)	3 (10,71%)	
	Brak, niepowodzenie	6 (35,29%)	3 (10,71%)	
Odpowiedź optymalna po 12 m-cach	Tak	8 (47,06%)	20 (71,43%)	p=0,297
	Brak, ostrzeżenie	1 (5,88%)	3 (10,71%)	
	Brak, niepowodzenie	6 (35,29%)	5 (17,86%)	

Przeprowadzona ocena potwierdziła istotny wpływ indeksu prognostycznego według Sokala na częstość uzyskanych odpowiedzi optymalnych. Czas uzyskania odpowiedzi optymalnej był tym krótszy im niższa była wartość wskaźnika Sokala. Ponadto, okazało się że odpowiedź optymalną po 3 miesiącach leczenia uzyskano u 69,23% pacjentów z ryzykiem niskim oraz 61,90% pacjentów z ryzykiem pośrednim. Przeciwnie, żaden z pacjentów z ryzykiem wysokim nie uzyskał po 3 miesiącach odpowiedzi optymalnej. Chorzy z niskim i pośrednim ryzykiem według Sokala częściej niż chorzy z ryzykiem wysokim uzyskiwali

odpowiedź optymalną. Zależność tą potwierdzono w kolejnych punktach oceny (tj. po 3, 6, 12 miesiącach), zarówno w grupie badanej (ZG) i w grupie porównawczej (PZ).

Czas do uzyskania odpowiedzi optymalnej w zależności od wartości wskaźnika Sokala dla wszystkich analizowanych chorych przedstawiono w Tabeli 33

Tabela 33. Czas do uzyskania odpowiedzi optymalnej u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej leczonych imatynibem w zależności od wskaźnika Sokala (wszyscy analizowani pacjenci)

Parametr		Wskaźnik Sokala			P
		Niski (N=39)	Pośredni (N=42)	Wysoki (N=9)	
Czas do uzyskania odpowiedzi optymalnej	3 m-ce	27 (69,23%)	26 (61,90%)	0 (0,00%)	p=0,001 *
	6 m-cy	4 (10,26%)	2 (4,76%)	1 (11,11%)	
	12 m-cy	1 (2,56%)	2 (4,76%)	3 (33,33%)	
	Ponad 12 m-cy	2 (5,13%)	2 (4,76%)	2 (22,22%)	
	Brak odpowiedzi	5 (12,82%)	10 (23,81%)	3 (33,33%)	
Odpowiedź optymalna po 3 m-cach	Tak	28 (71,79%)	26 (61,90%)	0 (0,00%)	p<0,001 *
	Brak, ostrzeżenie	8 (20,51%)	15 (35,71%)	8 (88,89%)	
	Brak, niepowodzenie	1 (2,56%)	0 (0,00%)	1 (11,11%)	
	Brak danych	2 (5,13%)	1 (2,38%)	0 (0,00%)	
Odpowiedź optymalna po 6 m-cach	Tak	29 (74,36%)	28 (66,67%)	1 (11,11%)	p=0,005 *
	Brak, ostrzeżenie	5 (12,82%)	8 (19,05%)	6 (66,67%)	
	Brak, niepowodzenie	5 (12,82%)	6 (14,29%)	2 (22,22%)	
Odpowiedź optymalna po 12 m-cach	Tak	30 (76,92%)	30 (71,43%)	4 (44,44%)	p=0,029 *
	Brak, ostrzeżenie	4 (10,26%)	0 (0,00%)	1 (11,11%)	
	Brak, niepowodzenie	5 (12,82%)	9 (21,43%)	4 (44,44%)	
	Brak danych	0 (0,00%)	3 (7,14%)	0 (0,00%)	

*- różnica istotna statystycznie

Podobna analiza przeprowadzona w odniesieniu dla wartości wskaźnika Hasforda u poszczególnych pacjentów nie potwierdziła takiej zależności w żadnym punkcie przeprowadzonej oceny i to w obu analizowanych grupach (Tabela 34).

Tabela 34. Czas do uzyskania odpowiedzi optymalnej u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową leczonych imatynibem w zależności od wskaźnika Hasforda (wszyscy analizowani pacjenci)

Parametr		Wskaźnik Hasforda		P
		Niski (N=48)	Pośredni, wysoki (N=42)	
Czas do uzyskania odpowiedzi optymalnej	3 m-ce	32 (66,67%)	21 (50,00%)	p=0,507
	6 m-cy	3 (6,25%)	4 (9,52%)	
	12 m-cy	2 (4,17%)	4 (9,52%)	
	Ponad 12 m-cy	2 (4,17%)	4 (9,52%)	
	Brak odpowiedzi	9 (18,75%)	9 (21,43%)	
Odpowiedź optymalna po 3 m-cach	Tak	33 (68,75%)	21 (50,00%)	p=0,092
	Brak, ostrzeżenie	12 (25,00%)	19 (45,24%)	
	Brak, niepowodzenie	1 (2,08%)	1 (2,38%)	
	Brak danych	2 (4,17%)	1 (2,38%)	
Odpowiedź optymalna po 6 m-cach	Tak	33 (68,75%)	25 (59,52%)	p=0,073
	Brak, ostrzeżenie	6 (12,50%)	13 (30,95%)	
	Brak, niepowodzenie	9 (18,75%)	4 (9,52%)	
Odpowiedź optymalna po 12 m-cach	Tak	36 (75,00%)	28 (66,67%)	p=0,196
	Brak, ostrzeżenie	3 (6,25%)	2 (4,76%)	
	Brak, niepowodzenie	6 (12,50%)	12 (28,57%)	
	Brak danych	3 (6,25%)	0 (0,00%)	

Analiza ryzyka niepomyślnego przebiegu choroby za pomocą skali EUTOS przeprowadzona wśród osób z grupy badanej potwierdziła ryzyko niskie u 44/45 z

analizowanych osób. Podobny wynik uzyskano wśród chorych z grupy porównawczej (44/45). W każdej z analizowanych grup ryzyko wysokie niepomyślnego przebiegu choroby potwierdzono w jednym przypadku. Z tego powodu nie przeprowadzono analizy zależności pomiędzy odpowiedzią na leczenie imatynibem a ryzykiem niepomyślnego jej przebiegu określonego za pomocą skali EUTOS w ocenianych grupach pacjentów.

Tabela 35. Wpływ wskaźnika ELTS na czas do uzyskania oraz częstość odpowiedzi optymalnych u pacjentów leczonych z powodu przewlekłej białaczki szpikowej w fazie przewlekłej za pomocą imatynibu (analiza łączna wszystkich chorych, ZG+PZ)

Parametr		Wskaźnik ELTS		P
		Niski (N=55)	Pośredni, wysoki (N=35)	
Czas do uzyskania odpowiedzi optymalnej	3 m-ce	36 (65,45%)	17 (48,57%)	p=0,335
	6 m-cy	5 (9,09%)	2 (5,71%)	
	12 m-cy	3 (5,45%)	3 (8,57%)	
	Ponad 12 m-cy	2 (3,64%)	4 (11,43%)	
	Brak odpowiedzi	9 (16,36%)	9 (25,71%)	
Odpowiedź optymalna po 3 m-cach	Tak	37 (67,27%)	17 (48,57%)	p=0,049 *
	Brak, ostrzeżenie	14 (25,45%)	17 (48,57%)	
	Brak, niepowodzenie	2 (3,64%)	0 (0,00%)	
	Brak danych	2 (3,64%)	1 (2,86%)	
Odpowiedź optymalna po 6 m-cach	Tak	40 (72,73%)	18 (51,43%)	p=0,012 *
	Brak, ostrzeżenie	6 (10,91%)	13 (37,14%)	
	Brak, niepowodzenie	9 (16,36%)	4 (11,43%)	
Odpowiedź optymalna po 12 m-cach	Tak	42 (76,36%)	22 (62,86%)	p=0,029 *
	Brak, ostrzeżenie	4 (7,27%)	1 (2,86%)	
	Brak, niepowodzenie	6 (10,91%)	12 (34,29%)	
	Brak danych	3 (5,45%)	0 (0,00%)	

Analiza związku pomiędzy wartością wskaźnika ELTS a uzyskaniem odpowiedzi optymalnej wykazała większe prawdopodobieństwo jej osiągnięcia u osób z niskim

wskaźnikiem ELTS w porównaniu do chorych z ryzykiem pośrednim i wysokim. Zależność tą potwierdzono w każdym punkcie czasowym przeprowadzonej oceny. Po 3 miesiącach leczenia IM 67,27% (37/55) chorych z niskim wskaźnikiem ryzyka wg ELTS uzyskało odpowiedź optymalną. Odsetek odpowiedzi optymalnej u chorych z pośrednim i wysokim wskaźnikiem ryzyka wyniósł jedynie 48,57% (17/35); ($p=0,049$). Odpowiednio, odpowiedź optymalną po 6 miesiącach odnotowano u 72,73% chorych z ryzykiem niskim i 51,43% chorych z ryzykiem pośrednim i wysokim ($p=0,012$). Po 12 miesiącach leczenia IM odpowiedź optymalną uzyskało 76,36% pacjentów z ryzykiem niskim i 62,86% pacjentów z ryzykiem pośrednim i wysokim ($p=0,029$). Wpływ wartości wskaźnika ELTS na prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi optymalnej był także istotny w analizie przeprowadzonej w grupie badanej i porównawczej.

4.6. Ocena przeżycia całkowitego

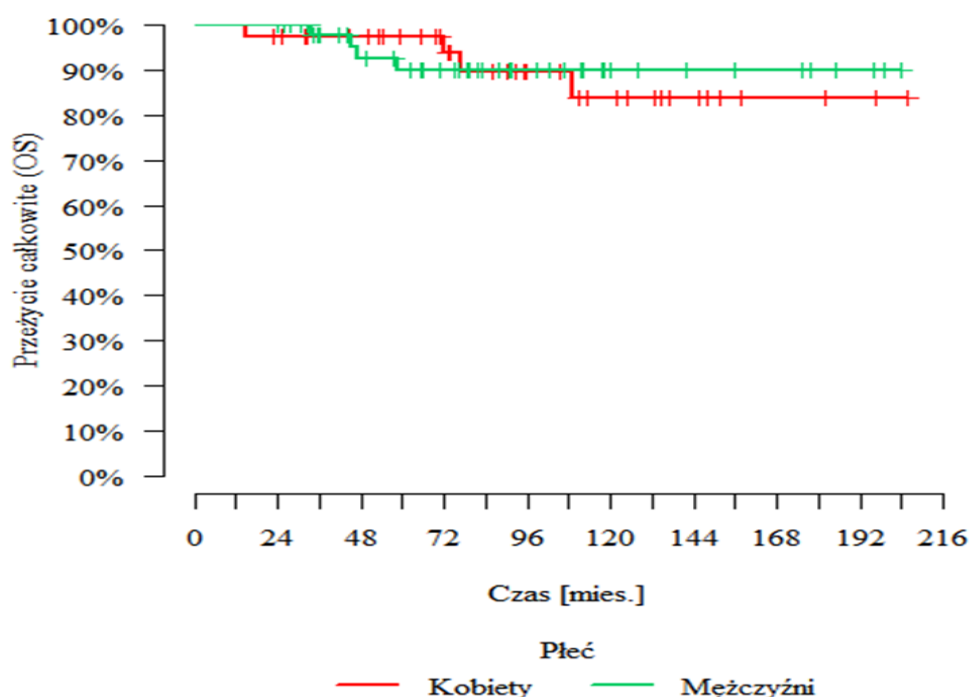
Szacowane przeżycie całkowite (OS) chorych na przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej w grupie badanej (ZG) i z grupie porównawczej (PZ) było podobne i nie zależało od uzyskania bądź nie odpowiedzi optymalnej (Rycina 20). Prawdopodobieństwo OS po 60 miesiącach wyniosło 97,78% vs 91,11% odpowiednio dla chorych z grupy badanej (ZG) oraz grupy porównawczej (PZ). W obu grupach mediana przeżycia okazało się być dłuższa niż czas najdłuższej obserwacji.

Oceniając przeżycie wolne od progresji (PFS) przeanalizowano wyniki badań laboratoryjnych i molekularnych (ilość kopii transkryptu BCR-ABL1). Żaden z chorych w grupie badanej i porównawczej, którzy uzyskali odpowiedź optymalną do 18 miesiąca leczenia IM nie utracił odpowiedzi optymalnej do momentu ostatniej obserwacji (okres między sierpniem a grudniem 2019). Zarówno w grupie badanej (ZG) jak i porównawczej (PZ) u 80% pacjentów (36 z 45) głębokość odpowiedzi molekularnej była lepsza niż większa odpowiedź molekularna (MMR). W grupie badanej (ZG) 9/36 pacjentów (25%) utrzymywało większą odpowiedź molekularną (MMR), a 27/36 chorych (75%) głęboką odpowiedź molekularną (DMR). W grupie porównawczej u 12/36 (33,33%) chorych potwierdzono utrzymywanie się MMR, a u 24/36 (66,66%) chorych DMR (Tabela 36). Za kryterium rozpoznania głębokiej odpowiedzi molekularnej (DMR) przyjęto ilość kopii transkryptu BCR-ABL1 $<0,01\%$ (> 4 -krotna logarytmiczna redukcja ilości transkryptu) lub niewykrywalny transkrypt BCR-ABL1 [5].

Tabela 36. Przebieg kliniczny chorych na przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej odpowiadających optymalnie na imatynib stosowany w 1-linii terapii (moment ostatniej obserwacji, zakres od sierpnia do grudnia 2019). Ocena po ≥ 18 miesiącu leczenia

	Grupa badana (ZG) (n/n/)	Grupa porównawcza (PZ) (n/n)
Odpowiedź optymalna po 18 miesiącach obserwacji	80% (36/45)	80% (36/45)
Odpowiedź molekularna głęboka (DMR) w chwili ostatniej obserwacji	75% (27/36)	66,66% (24/36)

Wpływu na przeżycie całkowite nie miała płeć. Przeżycie całkowite w analizowanych grupach w zależności od płci przedstawiono na Rycinie 20.



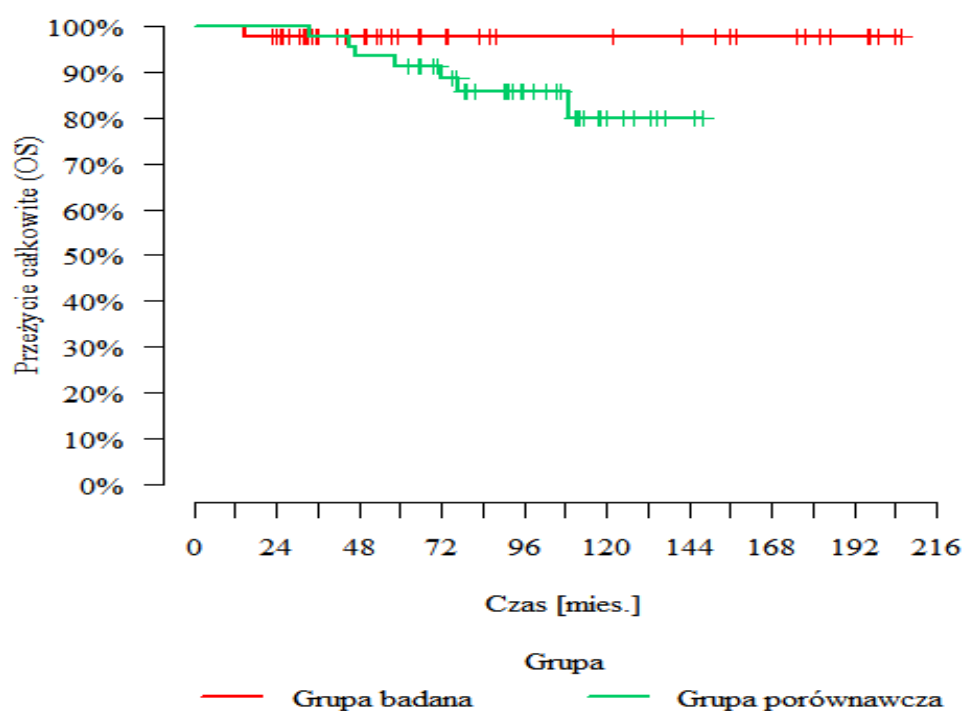
Rycina 20. Krzywe przeżycia chorych na przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej leczonych imatynibem w zależności od płci

4.6.1. Ocena przeżycia całkowitego (OS) w zależności od charakteru odpowiedzi na leczenie pierwszej linii imatynibem

Tabela 37. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego określone metodą estymacji Kaplana Meiera u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej z grupy badanej (ZG) oraz grupy porównawczej (PZ) w zależności od charakteru uzyskanej odpowiedzi na leczenie imatynibem według kryteriów ELN2013

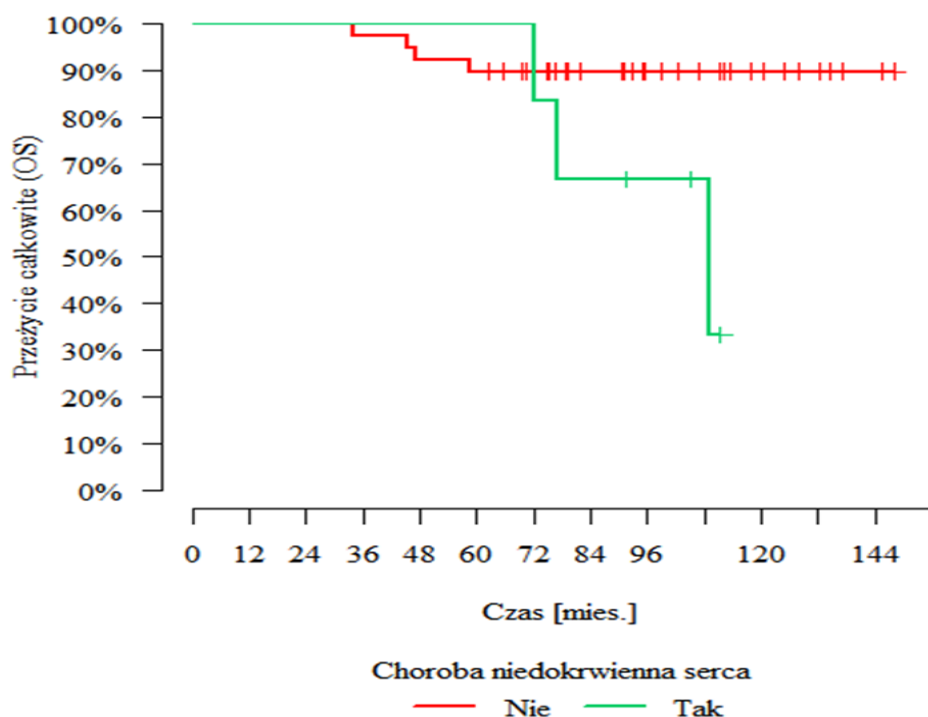
Grupa	Liczba pacjentów	Liczba zdarzeń	Przeżycie całkowite			
			36 mies.	60 mies.	120 mies.	Mediana [mies.]
Grupa badana	45	1	97,78%	97,78 %	97,78%	> max obs.
Grupa porównaw.	45	7	97,78%	91,11 %	79,94%	> max obs.

Rycina 21. Ocena przeżycia całkowitego dla grupy badanej (ZG) i grupy porównawczej (PZ) w zależności od uzyskania odpowiedzi optymalnej lub jej braku



4.6.2. Ocena przeżycia całkowitego (OS) w zależności od wyników badań laboratoryjnych i chorób współistniejących

Przeżycie całkowite chorych na przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej leczonych IM okazało się być niezależne od liczby leukocytów, bazofili, odsetka blastów we krwi, liczby płytek krwi i stężenia hemoglobiny w chwili rozpoznania choroby. Także obecność nadciśnienia tętniczego, cukrzycy typu 2, niewydolności serca nie wpływała na przeżycie całkowite u analizowanych pacjentów łącznie. Okazało się jednak, że negatywny wpływ na przeżycie całkowite chorych z grupy porównawczej (PZ) miało współwystępowanie choroby niedokrwiennej serca (Rycina 22).



Rycina 22. Wpływ współwystępowania choroby niedokrwiennej serca u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej leczonych imatinibem na przeżycie całkowite (grupa porównawcza).

Przeżycie całkowite chorych na PBSz w fazie przewlekłej leczonych IM nie było uzależnione od współwystępowania innych chorób. Znalazło to także potwierdzenie w analizie przeprowadzonej za pomocą wartości indeksów prognostycznych CCI oraz CIRS (Tabele 38-39).

Tabela 38. Wpływ wartości indeksu CCI na przeżycie całkowite (OS) u wszystkich analizowanych chorych na przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej leczonych imatynibem

Zależność nieistotna statystycznie ($p>0,05$).

Cecha	HR	95%CI	
CCI	1,297	0,967	1,738

p - jednoczynnikowy model hazardów proporcjonalnych Coxa.

Tabela 39. Wpływ wartości skali CIRS na przeżycie całkowite (OS) u wszystkich analizowanych chorych na przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej leczonych imatynibem

Zależność nieistotna statystycznie ($p>0,05$).

Cecha	HR	95%CI	
CIRS	1,083	0,803	1,461

p - jednoczynnikowy model hazardów proporcjonalnych Coxa.

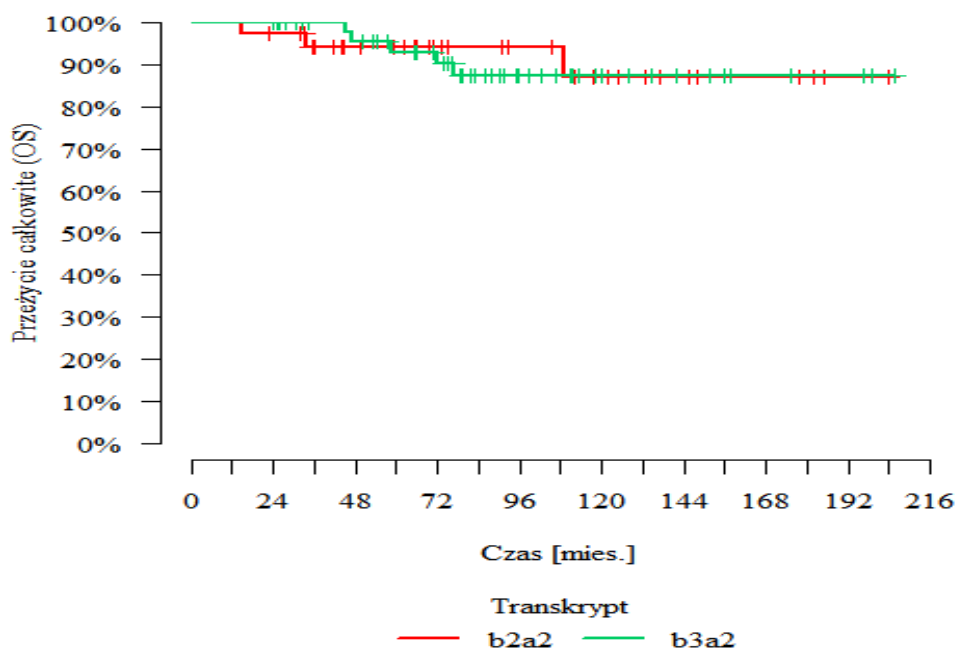
Ocena wpływu typu transkryptu BCR-ABL oraz grupy ryzyka według Sokala, Hasforda i ELTS również nie wykazała ich wpływu na przeżycie całkowite analizowanych chorych na przewlekłą białaczkę szpikową. Zależności tej nie potwierdzono także w odniesieniu do analizowanych podgrup pacjentów (Tabela 40, Rycina 23).

Tabela 40. Analiza przeżycia chorych na przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej leczonych imatynibem w zależności od rodzaju transkryptu BCR-ABL

Wartość p z testu log-rank jest wyższa od 0,05, a więc krzywe przeżycia dla analizowanych grup nie różnią się istotnie.

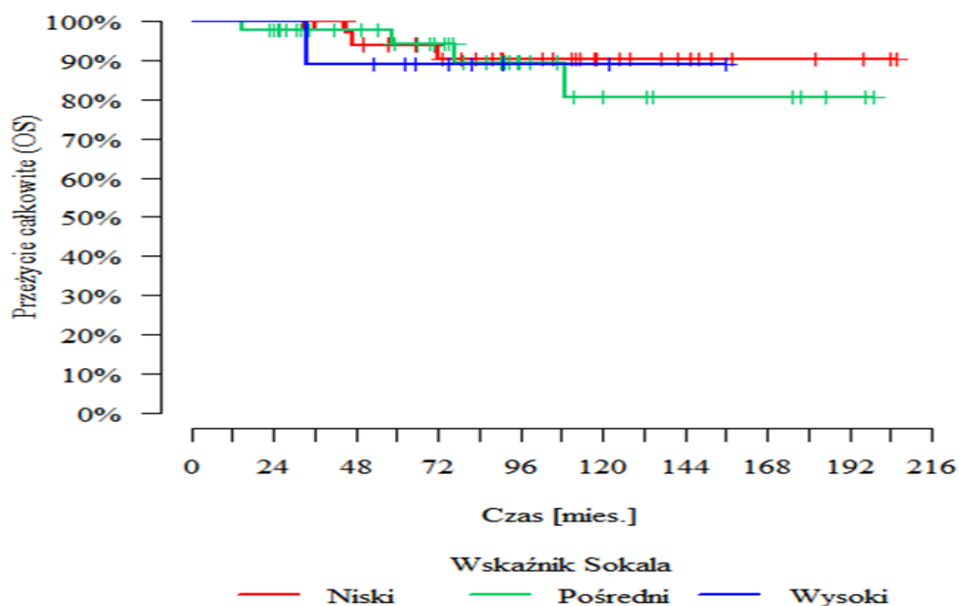
Transkrypt	Liczba pacjentów	Liczba zdarzeń	Przeżycie całkowite			
			36 mies.	60 mies.	120 mies.	Mediana [mies.]
b2a2	36	3	94,18%	94,18 %	86,94%	> max obs.
b3a2	53	5	100,00%	92,94 %	87,20%	> max obs.

p - test LR (log-rank)

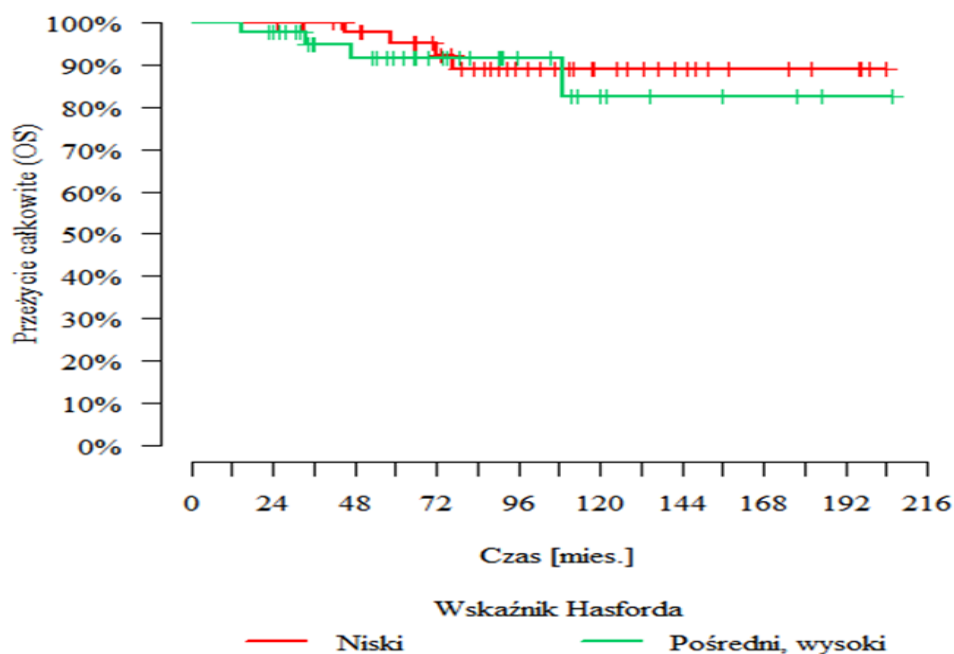


Rycina 23. Analiza przeżycia chorych na przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej leczonych imatynibem w zależności od rodzaju transkryptu BCR-ABL

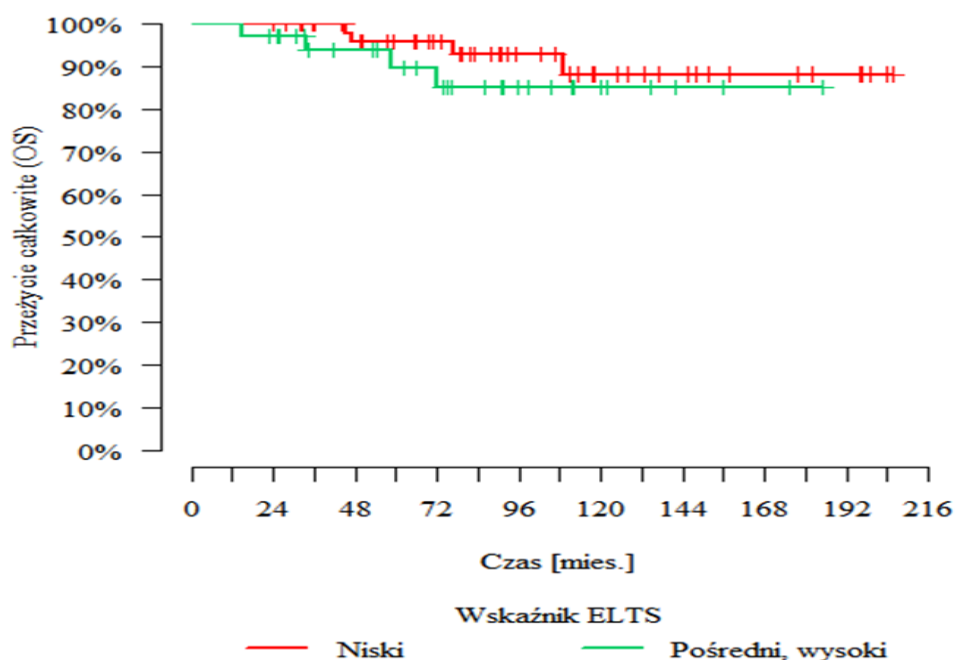
Nie wykazano także związku pomiędzy ryzykiem ocenionym według skali Sokala, Hasforda i ELTS a przeżyciem całkowitym analizowanych chorych na PBSz (z grupy badanej i porównawczej) (Ryciny 24-26). Być może wykazany brak związku jest wynikiem relatywnie krótkiego czasu obserwacji badanych chorych.



Rycina 24. Analiza przeżycia chorych na przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej leczonych imatynibem w zależności od ryzyka niepomyślnego jej przebiegu określonego za pomocą wskaźnika Sokala



Rycina 25. Analiza przeżycia chorych na przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej leczonych imatynibem w zależności od ryzyka niepomyślnego jej przebiegu ocenionego za pomocą wskaźnika Hasforda



Rycina 26. Analiza przeżycia chorych na przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej leczonych imatynibem w zależności od ryzyka niepomyślnego jej przebiegu ocenionego za pomocą wskaźnika ELTS

5. DYSKUSJA

Wyniki badań klinicznych dotyczących oceny skuteczności terapii przewlekłej białaczki szpikowej za pomocą imatynibu, dazatynibu oraz nilotynibu stały się podstawą aktualnie obowiązujących wytycznych diagnostyki i leczenia tej choroby [106,117,118,119]. Już pierwsze wyniki wymienionych badań sugerowały występowanie istotnych różnic w zakresie odpowiedzi na leczenie TKI w zależności od wieku chorych, płci, stosowania się chorych do zaleceń (compliance) oraz biologicznych markerów choroby, takich jak typ transkryptu BCR-ABL czy też obecność towarzyszących zaburzeń cytogenetycznych. Według niektórych autorów wpływ na wynik leczenia za pomocą TKI ma również charakter analizowanych danych, który jest inny w przypadku prób klinicznych (protokół badania, raportowanie odstępstw) oraz danych uzyskanych w warunkach ambulatoryjnych, często określanych danymi z prawdziwego życia (ang. real life data) [59,115].

W niniejszej analizie skupiono się na porównaniu wyników terapii pierwszej linii za pomocą IM u chorych leczonych ambulatoryjnie w warunkach poradni hematologicznej odnosząc się jednocześnie do wyników takiego samego leczenia prowadzonego w referencyjnym ośrodku akademickim. Badaniem objęto łącznie 90 osób z rozpoznaniem przewlekłej białaczki szpikowej obserwowanych i leczonych przez okres 3 lat.

W analizie wzięto również pod uwagę przestrzeganie zaleconego sposobu leczenia za pomocą IM. Przeprowadzono obserwację chorych w grupie badanej na przestrzeni 12 miesięcy 2018 roku. W okresie tym 38 z 45 pacjentów przyjmowało IM, u 6 pacjentów zmieniono leczenie na inhibitor kinazy tyrozynowej II linii, a 1 pacjentka zmarła z powodu progresji choroby. 84,21% chorych (32 z 38) odebrało 100% zaleconej dawki IM (opakowań leku). 3 osoby (7,9%) odebrały 91,66% należnej dawki leku, a kolejne 3 osoby (7,9%) odebrały jedynie 83,33% należnej dawki leku. Analiza ta potwierdziła, że oceniani chorzy w 2018 roku przyjęli 98% należnej dawki leku. Co istotne, u żadnej z ocenianych osób nie odnotowano trwałej utraty odpowiedzi optymalnej. U dwóch pacjentek w grupie badanej we wcześniejszych latach obserwacji udokumentowano przejściową utratę odpowiedzi optymalnej ze wzrostem ilości kopii transkryptu BCR-ABL badaniu molekularnym $> 0,1\%$. Było to wynikiem samodzielnie podjętej decyzji o przerwie w leczeniu. Szczegółowa analiza przebiegu odpowiedzi molekularnej w tych przypadkach umożliwiła wczesną interwencję i ponowne uzyskanie odpowiedzi optymalnej.

Niewątpliwie jednym z kryteriów o największym wpływie na końcowy rezultat leczenia jest dynamika odpowiedzi początkowej na IM. Wydaje się, że także wiek chorych poddanych leczeniu istotnie wpływa na odsetki uzyskiwanych odpowiedzi.

Przeprowadzona analiza wyników własnych uzyskanych w warunkach real life potwierdziła występowanie istotnych różnic w zakresie odpowiedzi w zależności od charakterystyki chorych poddawanych leczeniu za pomocą IM. Co ciekawe, różnic tych nie obserwowano dokonując oceny pacjentów po 3 i 6 miesiącach terapii IM. Dopiero po 12 miesiącach leczenia IM znacząco gorsze wyniki terapii odnotowano u osób w wieku 46 do 60 lat. Wyniki te były gorsze od tych uzyskanych zarówno w grupie osób poniżej 45 lat jak i powyżej 60 roku życia (odpowiednio 57,14% vs 75,86 i 84,62%). Należy jednak nadmienić, że różnic tych nie potwierdzono wśród osób z grupy badanej (ZG).

Przeciwnie, w grupie badanej (ZG) nie wykazano istotnych statystycznie różnic w czasie do uzyskania odpowiedzi optymalnej w poszczególnych grupach wiekowych. Analiza przeprowadzona wśród osób z grupy porównawczej (PZ) wykazała jednak, że czas do uzyskania odpowiedzi optymalnej (definiowanej jako spełnienie kryteriów ELN po 3 miesiącach leczenia) był najkrótszy w grupie pacjentów > 60 lat, a najdłuższy u chorych w wieku 46 do 60 lat (odsetki odpowiedzi w grupie osób do 45 lat, 46-60 lat i >60 lat odpowiednio 73,33%, 43,37% i 90,91%).

Podobna ocena przeprowadzona przez Belohlavkova i wsp. (rejestr CAMELIA - Chronic Myeloid Leukemia) w grupie 372 pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową leczonych IM w pierwszej linii terapii przez medianę czasu obserwacji 82,3 miesiąca nie potwierdziła występowania różnic w zakresie odsetka uzyskiwanych odpowiedzi hematologicznej, cytogenetycznej i molekularnej pomiędzy chorymi w wieku <40, 40-64 i >65 lat. Różnice te nie były istotne pomimo występowania różnic w zakresie rozkładu grup ryzyka niepomyślnego przebiegu choroby, indeksu chorób towarzyszących CCI (Charlson Comorbidity Index) oraz sprawności ogólnej w skali ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group). Co więcej, redukcja dawki IM, do której doszło u 38,8% chorych po 65 roku życia i tylko u 15,4% u pacjentów w wieku poniżej 65 lat także nie wpłynęła na wyniki terapii. W pracy tej nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w przeżyciu całkowitym (OS) i przeżyciu wolnym od zdarzeń w analizowanych podgrupach chorych. Jedynie przeżycie wolne od progresji było istotnie niższe u osób starszych. Potwierdzono także negatywny wpływ starszego wieku i zredukowanej dawki IM na wyniki leczenia, szczególnie w analizach

przeżycia. Dane te wskazują, że osoby w wieku >65 lat wymagają szczególnej uwagi w zakresie zarządzania działaniami niepożądanymi celem utrzymania optymalnej dawki imatynibu (intensywności leczenia) [47].

Odmienne wyniki uzyskał Cortes i wsp. w grupie chorych z nowo zdiagnozowaną przewlekłą białaczką szpikową. Badania te potwierdziły, że chorzy w starszym wieku rzadziej osiągają całkowitą odpowiedź cytogenetyczną. Starszy wiek nie wpływał natomiast istotnie na odsetek uzyskiwanych odpowiedzi optymalnych ani na przeżycie całkowite [48].

Podobną analizę przeprowadził Gugliotta i wsp. w ramach GIMEMA CML Working Party. W pracy przeanalizowano wpływ wieku (<65 i >65 lat) na wynik leczenia 559 chorych w fazie przewlekłej PBSz w latach 2003-2007. Grupy te nie różniły się istotnie w zakresie wyników podstawowych badań - morfologii i biochemii krwi. Podobny był także odsetek chorych z wysokim stopniem ryzyka niepomyślnego przebiegu choroby według Sokala. Niepowodzenie leczenia definiowane było w oparciu o obowiązujące kryteria ELN (European LeukemiaNet): brak pełnej odpowiedzi hematologicznej (CHR) po 3 miesiącach, brak odpowiedzi cytogenetycznej (CyR) po 6 miesiącach, mniej niż częściowa odpowiedź cytogenetyczna (PCyR) po 12 miesiącach, mniej niż całkowita odpowiedź cytogenetyczna (CCyR) po 18 miesiącach, utrata CHR lub CCyR albo progresja do fazy akceleracji lub fazy blastycznej. Odsetki osiągniętych CCyR i MMR w grupie chorych starszych i młodszych nie różniły się istotnie statystycznie. Niezależnie od wieku, średni czas do osiągnięcia CCyR i MMR były podobne i wyniosły odpowiednio 6 miesięcy i 12 miesięcy. Podobnie, ocena ryzyka utraty CCyR po medianie czasu obserwacji 52 miesiące w obu analizowanych podgrupach chorych nie wykazała występowania znamiennych różnic. Całkowitą odpowiedź cytogenetyczną utraciło 14% osób w wieku >65 lat i 8% osób z grupy osób młodszych. Także odsetek progresji do fazy akceleracji lub blastycznej był podobny (3 vs 2%). Szacowane 6-letnie przeżycie wolne od zdarzeń (EFS, event-free survival), przeżycie wolne od niepowodzenia terapii (FFS, failure-free survival), przeżycie wolne od progresji (PFS, progression-free survival) oraz przeżycie całkowite (OS, overall survival) było natomiast znamienne gorsze w grupie osób >65 lat (odpowiednio EFS 55% vs 67%, FFS 62% vs 78%, PFS 75% vs 90% i OS 78% vs 92%). Także odsetek zgonów w trakcie leczenia był wyższy w grupie osób starszych (15 vs 3%). Podobny był natomiast odsetek zgonów z powodu progresji przewlekłej białaczki szpikowej (5 vs 3%). Konkluzją badania było stwierdzenie, że IM jest skuteczną opcją terapeutyczną dla starszych pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową [53].

Odrębnego omówienia wymaga wpływ wieku i chorób współwystępujących oraz wystąpienia objawów toksyczności hematologicznej i niehematologicznej na wyniki leczenia PBSz. Massimo Breccia i wsp. przeprowadzili retrospektywną analizę obejmującą 181 chorych w fazie przewlekłej PBSz w wieku powyżej 75 lat leczonych imatynibem w 21 włoskich ośrodkach hematologicznych. W badaniu nie zastosowano żadnych kryteriów wykluczających. Pacjenci byli analizowani i monitorowani zgodnie z rekomendacjami European LeukemiaNet. Przeanalizowano wpływ na efekty leczenia chorób współistniejących i działań niepożądanych, które częściej występują u osób starszych. W analizie wzięto pod uwagę wiek, płeć, wskaźnik Sokala, początkową dawkę leku, działania niepożądane, stopień toksyczności, przyczyny i długość przerw w leczeniu. Przeżycie całkowite oszacowano na podstawie metody Kaplana-Meiera, zdarzenia zdefiniowano jako niepowodzenie leczenia lub dłuższe przerwy w leczeniu niezależnie od przyczyn. W analizowanej grupie było 95 mężczyzn i 86 kobiet, mediana wieku wynosiła 78,6 lat. Wartość indeksu chorób towarzyszących CCI (Charlson Comorbidity Index) wynosiła 0 u 71 pacjentów, 1 u 50 pacjentów, 2 u 37 pacjentów, ≥ 3 u 23 pacjentów. Początkowa dawka imatynibu była zredukowana u 68 z 118 chorych (37,6%). Przerwy w leczeniu wynikające z toksyczności wystąpiły u 44% pacjentów z CCI = 0 i u 60% pacjentów z CCI ≥ 1 , niezależnie od początkowej dawki. Nie zanotowano istotnych statystycznie różnic w zależności od schorzeń towarzyszących w osiągnięciu odpowiedzi cytogenetycznej i molekularnej. Biorąc pod uwagę indeks chorób towarzyszących (CCI) stwierdzono istotne statystycznie różnice w wartościach przeżycia całkowitego, mediana 40,8 miesiąca u chorych z CCI = 0 vs 20,16 miesiąca u chorych CCI ≥ 1 oraz w przeżyciu wolnym od zdarzeń (EFS), 89% u chorych z CCI = 0 vs 58% u chorych z CCI ≥ 1 . Wpływ chorób współistniejących był również widoczny w odsetkach zanotowanych zgonów (18% u chorych z CCI = 0 vs 33% u chorych z CCI ≥ 1). Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic w występowaniu działań niepożądanych w 3 i 4 stopniu w zależności od wartości CCI, ale mogło to również wynikać z częstszego stosowaniu zredukowanej dawki leku u osób starszych. Autorzy na podstawie rezultatów sugerują, że na leczenie osób w wieku podeszłym mogą mieć wpływ indywidualne predyspozycje i wrażliwość [54].

Ostatnio, także Crugnola i wsp. przedstawili wyniki leczenia pacjentów w podeszłym wieku. Badanie to było próbą odpowiedzi na wątpliwości dotyczące włączenia wieku jako niezależnego czynnika prognostycznego do stratyfikacji ryzyka niepomyślnego przebiegu choroby w skalach prognostycznych Sokala oraz Hasforda. W badaniu przeanalizowano wyniki leczenia IM 263 pacjentów z nowo rozpoznaną PBSz w fazie przewlekłej w wieku co najmniej

75 lat. Badaniem objęto pacjentów z 34 włoskich ośrodków hematologicznych otrzymujących IM w dawce początkowej 400 mg dziennie lub mniejszej (dopuszczalne było krótkotrwałe leczenie cytoredukcyjne hydroxycarbamidem) w okresie od lutego 2002 do stycznia 2016. W analizie uwzględniono następujące czynniki: wiek, płeć, morfologię krwi, wielkość wątroby i śledziony, palenie papierosów, schorzenia współwystępujące oraz przyjmowane leki. Zastosowano skalę prognostyczną Sokala jako optymalną dla wszystkich pacjentów. Odpowiedź hematologiczną, cytogenetyczną i molekularną oceniano wg standardowych kryteriów. Mediana wieku chorych wynosiła 78,5 lat; przy czym 96 pacjentów (36,5%) miało więcej niż 80 lat, 21 pacjentów (7,9%) więcej niż 85 lat. U 56% chorych potwierdzono 2 lub 3 choroby towarzyszące. Toksyczność hematologiczną 3 lub 4 stopnia odnotowano u 57 pacjentów (21,6%), toksyczność niehematologiczną u 164 pacjentów (62,3%), w tym u 51 (19,4%) 3 i 4 stopnia. 75 pacjentów (28,5%) wymagało okresowego odstawienia leku z powodu toksyczności. 244 chorych (92,8%) osiągnęło CHR (mediana czasu to 1 miesiąc od rozpoczęcia leczenia). U 13 pacjentów (4,9%) nie kontynuowano leczenia z powodu wystąpienia objawów wczesnej toksyczności, u 4 pacjentów (1,5%) z powodu pierwotnej oporności. CCyR osiągnęło 184 chorych (69,9%), większą odpowiedź molekularną (MMR) 148 chorych (56,2%), w tym 63 chorych głęboką (DMR). Progresja do fazy blastycznej wystąpiła u 11 pacjentów (4,2%). Po średnim okresie obserwacji wynoszącym 45 miesięcy zmarło 93 pacjentów (9 z powodu progresji choroby, 84 z innych przyczyn). Zgon żadnego z pacjentów nie był następstwem toksyczności leczenia IM. Pięcioletnie EFS wyniosło odpowiednio 54,5% i 45,2% dla pacjentów do 80 lat i powyżej 80 lat. 5-letnie OS było istotnie niższe w grupie chorych >80 lat (odpowiednio 61,6 vs 75,7%). Także w tym przypadku potwierdzono bezpieczeństwo stosowania IM w u osób starszych. Zwrócono także uwagę na konieczność utrzymania dawki stosowanego leczenia w celu optymalizacji rezultatów odległych terapii, podkreślając potrzebę odpowiedniego zarządzania terapią w przypadku wystąpienia toksyczności hematologicznej i niehematologicznej w stopniu 3 i 4 występujących częściej u pacjentów starszych [57].

W opinii Autora niniejszego opracowania wystąpienie objawów toksyczności hematologicznej lub/i toksyczności niehematologicznej stanowi istotny problem w zarządzaniu terapii IM w grupie osób w podeszłym wieku. U osób starszych częściej bowiem występują schorzenia dodatkowe mogące mieć wpływ na częstsze występowanie toksyczności hematologicznej i niehematologicznej w trakcie leczenia IM [59,61]. Ich występowanie istotnie wpływa także na krótsze przeżycie całkowite pacjentów z PBSz w starszym wieku [60]. W badaniu własnym u 3 pacjentów z grupy badanej zredukowano dawkę dobową IM z powodu

wystąpienia toksyczności polekowej. Wszyscy z nich byli w wieku >65 lat. Biorąc pod uwagę korzystne wyniki terapii w tej grupie chorych w opinii autora niniejszego opracowania wiek nie może być czynnikiem dyskwalifikującym od leczenia IM w pełnej dawce, to jest 400 mg dziennie chorych na przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej. Wymagają oni jednak wzmożonego nadzoru i zarządzania działaniami niepożądanymi, a w wybranych przypadkach redukcji dawki dobowej stosowanego leku [56, 57, 59, 62]. Dotyczy to szczególnie osób w podeszłym wieku z dysfunkcją narządów, szczególnie niewydolnością nerek i wątroby [72].

Innym czynnikiem mogącym istotnie wpływać na dynamikę odpowiedzi na IM oraz rokowanie u chorych na PBSz jest charakterystyka molekularna choroby. Analiza wyników badań własnych potwierdziła podobną częstość różnych typów transkryptów u chorych na PBSz do uprzednio raportowanej przez grupy innych badaczy [37,39,43,77,82]. Największe z nich obejmujące 45503 nowo rozpoznanych chorych z przewlekłą białaczką szpikową z 45 krajów (włączając również chorych z występowaniem innych, rzadszych typów transkryptu) zostało podsumowane przez Baccarani i wsp. w 2019 roku. Obecność transkryptu b3a2 (e14a2) oraz transkryptu b2a2 (e13a2) potwierdzono odpowiednio u 37,9 % i 62,1% chorych. Inne, rzadsze typy transkryptów stwierdzono u 1,93% pacjentów [37]. Przeciwnie, na podstawie przeprowadzonej w 2018 roku metaanalizy w 22 z 26 badań stwierdzono częstsze występowanie transkryptu b3a2 [38]. W 420 artykułach dotyczących tego tematu podano, że w większości opracowań nie stwierdzono występowania różnic w częstości występowania określonego typu transkryptu w zależności od wieku, płci, liczby leukocytów i wartości stężenia hemoglobiny. W około połowie opracowań stwierdzono jednak wyższą liczbę płytek krwi u osób z transkrytem b3a2 [39].

W badaniu własnym stwierdzono zależność pomiędzy typem transkryptu BCR-ABL a częstością uzyskiwanych odpowiedzi optymalnych według kryteriów ELN 2019. Odsetek odpowiedzi po 3 i 6 miesiącach leczenia IM był istotnie wyższy u osób z transkrytem b3a2 w porównaniu do osób z transkrytem b2a2. Zależności tej nie potwierdzono jednak w przypadku dłuższego niż 12 miesięcy okresu leczenia. Analizując wyniki wpływu typu transkryptu na częstość uzyskiwanych odpowiedzi optymalnych w grupie badanej oraz grupie porównawczej zależność ta miała charakter bardziej złożony. I tak, w grupie badanej odsetek osiągniętych odpowiedzi optymalnych po 3 i 6 miesiącach leczenia był wyższy u chorych z transkrytem b3a2 niż z transkrytem b2a2. Podobnie, w grupie porównawczej wyższy odsetek uzyskanych odpowiedzi optymalnych stwierdzono po 6 miesiącach leczenia. Dane potwierdzają większą

dynamikę odpowiedzi u osób z transkrytem b3a2. Podobnie, w badaniu Nachi i wsp. odsetek pacjentów, którzy uzyskali większą odpowiedź molekularną po 18 miesiącach terapii IM był także wyższy u osób z transkrytem b3a2 w porównaniu do osób z transkrytem b2a2 (77% vs 50%) [39]. Także w pracy Hanfstein i wsp. z 2014 oceniono skumulowane prawdopodobieństwo uzyskania większej odpowiedzi molekularnej (MMR) i głębokiej odpowiedzi molekularnej (DMR – deep molecular response) w zależności od typu transkryptu BCR-ABL. Po 5 latach odsetek MMR i MMR4.0 był wyższy u pacjentów z transkrytem b3a2 (85% vs 81%) w porównaniu do pacjentów z transkrytem b2a2 (76% vs 58%). Również mediana czasu do osiągnięcia MMR i MMR4.0 była krótsza u chorych z transkrytem b3a2 (14,2 vs 18,4 miesiąca) w porównaniu do chorych z transkrytem b2a2 (32,4 vs 55,2 miesiąca) [40].

W publikacji Lucas i wsp. autorzy sugerują, że wyższy odsetek uzyskanych odpowiedzi na leczenie IM i krótszy czas do ich osiągnięcia u pacjentów z transkrytem b3a2 (e14a2), w porównaniu do pacjentów z transkrytem b2a2 (e13a2) może być wynikiem wyższej aktywności kinazy tyrozynowej BCR-ABL u chorych z transkrytem b2a2. Większa dynamika odpowiedzi na IM u chorych z transkrytem b3a2 wydaje się nie wpływać istotnie na wyniki odległe terapii. Nie stwierdzono bowiem występowania istotnych różnic w przeżyciu całkowitym i przeżyciu wolnym od zdarzeń w zależności od typu transkryptu [41]. Do nieco odmiennych konkluzji doprowadziło badanie Jain i wsp. Potwierdziło ono gorsze wyniki leczenia IM u osób z transkrytem b2a2 (e13a2). U pacjentów z transkrytem b3a2 (e14a2) lub z współwystępowaniem obu typów transkryptów (e14a2+e13a2) szansa uzyskania szybszej i głębszej odpowiedzi jest większa, a przeżycie wolne od zdarzeń i przeżycie wolne od transformacji (akceleracji) jest dłuższe [42].

W pracy Barbosa Pagnano KB z 2017 przeanalizowano wyniki leczenia IM 190 pacjentów z PBSz. Także w tym badaniu nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie płci, wieku, poziomu leukocytów, hemoglobiny oraz liczby płytek krwi w momencie rozpoznania w zależności od typu transkryptu. Różnice w wynikach leczenia IM były jednak widoczne już po 3 miesiącach terapii. Pacjenci z transkrytem b3a2 (e14a2) częściej uzyskiwali całkowitą odpowiedź cytogenetyczną (CCR – complete cytogenetic response) po 6 miesiącach leczenia oraz optymalną odpowiedź molekularną po 3 miesiącach leczenia. Także odsetek pacjentów z redukcją poziomu BCR-ABL $<0,1\%$ po 18 miesiącach był wyższy (69 vs 54%). Podobnie jak w innych badaniach także w tym nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w

prognozowanym przeżyciu wolnym od progresji (PFS – progression-free survival), przeżyciu wolnym od zdarzeń (EFS – event-free survival) i przeżyciu całkowitym (OS – overall survival) chorych z różnymi typami transkryptów leczonych IM. Analiza całkowitego przeżycia 10-letniego potwierdziła jednak wyższe przeżycie u chorych z transkrytem e13a2, w porównaniu z chorymi z transkrytem e14a2. Autorzy badania zastrzegają jednak, że gorsze przeżycie długoterminowe pacjentów z transkrytem b3a2 (e14a2) lub ze współistniejącymi transkryptami b3a2 i b2a2 (e14a2 i e13a2) może być wynikiem różnic w zakresie wieku oraz innego profilu chorób współistniejących i powinny być ocenione w większych badaniach klinicznych [43].

Także w badaniu Castagnetti i wsp. pacjenci z transkrytem b3a2 (e14a2) szybciej w porównaniu do osób z transkrytem b2a2 (e13a2) osiągalili większą odpowiedź molekularną (MMR) i głęboką odpowiedź molekularną (MR4.0) w porównaniu do chorych z transkrytem b2a2 (e13a2). Także średni czas do osiągnięcia MMR (6 vs 12 miesięcy), MR4.0 (41 vs 61 miesięcy) oraz szacowane prawdopodobieństwo osiągnięcia MR4.0 (67% i 52%) były lepsze u osób z transkrytem b3a2 (e14a2). W badaniu tym 7-letnie OS oraz przeżycie wolne od progresji były istotnie dłuższe u osób z transkrytem b3a2 (e14a2) w porównaniu do osób z transkrytem b2a2 (e13a2) - odpowiednio 90 vs 83% i 89 vs 81%. Obecność transkryptu e14a2 powiązana była z szybszą i głębszą odpowiedzią na leczenie IM w pierwszej linii terapii [44].

W 2016 roku Han-Xin Lin, Jennifer Sjaarda i wsp. przedstawili dane sugerujące wpływ płci na wynik terapii PBSz za pomocą IM. W pracy tej przeanalizowano retrospektywnie wyniki terapii 166 pacjentów z rozpoznaniem przewlekłej białaczki szpikowej, którzy byli leczeni IM przez okres do 10 lat. Punktem końcowym badania było osiągnięcie MMR. Wyniki badania potwierdziły, że odsetek uzyskanych MMR był istotnie statystycznie niższy u mężczyzn niż u kobiet (63,3% vs 81,6%). U pacjentów z transkrytem b3a2 lub ze współistnieniem transkryptów b3a2 i b2a2 odsetek uzyskiwanych MMR był wyższy niż chorych z transkrytem b2a2 (odpowiednio 81,8% dla b3a2, 77,1% dla b2a2 z b3a2 i 60,7% dla b2a2). Konkluzją badania było stwierdzenie, że zarówno płeć, jak i typ transkryptu BCR-ABL są istotnie powiązane z odpowiedzią molekularną. Innym zaskakującym wnioskiem przedstawionego badania było stwierdzenie, że mężczyźni z transkrytem b2a2 gorzej odpowiadają leczeniu IM i wymagają dokładniejszego monitorowania z ewentualnym szybszym wdrożeniem alternatywnego schematu leczenia [75].

Przeciwnie, Pfirman i wsp. na podstawie analizy wyników leczenia 1494 pacjentów IM w pierwszej linii terapii podkreślają, że zależność pomiędzy typem transkryptu a długoterminowym przeżyciem całkowitym jest słaba i bez znaczenia klinicznego. Zauważają jednocześnie, że raportowane różnice w dynamice odpowiedzi na leczenie IM mogą mieć znaczenie przy ewentualnym podejmowaniu decyzji o odstawieniu TKI [76].

Wyniki własne potwierdzają częstsze występowanie transkryptu b3a2 (e14a2) w porównaniu do transkryptu b2a2 (e13a2) u analizowanych chorych na PBSz. Ich częstość jest zbliżona do raportowanej przez innych autorów [39,40,43,77,82]. Podobnie, nie znaleziono związku pomiędzy typem transkryptu a wiekiem chorych i parametrami hematologicznymi w momencie rozpoznania choroby. W badaniu własnym zarówno w grupie badanej jak i porównawczej stwierdzono lepszą odpowiedź na leczenie IM u pacjentów z transkrytem b3a2 (e14a2) zarówno w zakresie odsetka uzyskiwanych MMR oraz odsetka głębszych odpowiedzi molekularnych. Wyniki te są zbieżne z rezultatami uzyskanymi przez innych autorów na większych grupach pacjentów. [40,41,43,44].

Kolejnym istotnym czynnikiem wpływającym na losy chorych z PBSz jest ryzyko niepomyślnego przebiegu choroby określone za pomocą dostępnych algorytmów prognostycznych. Badania własne potwierdziły przydatność dotychczas stosowanych skali prognostycznych w zakresie oceny odpowiedzi na leczenie TKI. Dotyczy to zarówno wskaźnika Sokala jak i wskaźnika ELTS (EUTOS long-term survival score). Wykazano bowiem, że czas do osiągnięcia odpowiedzi optymalnej był tym krótszy im niższa była wartość wskaźnika Sokala. Odpowiedź optymalną po 3 miesiącach terapii IM odnotowano bowiem u wszystkich chorych z niskim ryzykiem i u żadnego z pacjentów z ryzykiem wysokim. Także odsetek odpowiedzi optymalnych u chorych z niskim i pośrednim ryzykiem według Sokala był wyższy niż u chorych z ryzykiem wysokim. Zależność tą obserwowano także w kolejnych punktach oceny (tj. po 6 i 12 miesiącach leczenia IM). Analiza związku pomiędzy wartością wskaźnika ELTS, a odpowiedzią optymalną potwierdziła większe prawdopodobieństwo jej uzyskania u osób z niskim wskaźnikiem ryzyka w porównaniu z osobami z ryzykiem pośrednim i wysokim i to w każdym z analizowanych punktów oceny. Podobna analiza przeprowadzona w odniesieniu dla wartości wskaźnika Hasforda u poszczególnych pacjentów nie potwierdziła takiej zależności w żadnym punkcie przeprowadzonej oceny w obu analizowanych grupach.

Zagadnieniu temu poświęcone było badanie Yamamoto i wsp. przeprowadzone w 2014. Dokonano w nim analizy retrospektywnej wartości prognostycznej każdego z trzech systemów

rokowniczych. Grupa obejmowała 145 pacjentów z rozpoznaniem PBSz w fazie przewlekłej, leczonych IM. Skumulowana częstość uzyskiwania CCyR po 18 miesiącach wyniosła odpowiednio 86,9% i 87,5% w grupie niskiego i wysokiego ryzyka według EUTOS. Według skali Sokala odsetek uzyskanych CCyR po 18 miesiącach leczenia IM w grupie niskiego, średniego i wysokiego ryzyka wyniósł odpowiednio 93,1%, 85,2% i 69,2%. Podobne odsetki w zależności od określonego ryzyka według skali Hasforda wyniosły 92,2%, 87,2% i 75% odpowiednio w grupie niskiego, średniego i wysokiego ryzyka. Analiza ta pozwoliła na wykazanie istotnych różnic w zakresie prawdopodobieństwa uzyskania CCyR ocenianego według skali Sokala i Hasforda. Nie zanotowano statystycznie istotnych różnic między grupami ryzyka wg skali EUTOS. Wszystkie trzy skale w podobny sposób stratyfikowały prawdopodobieństwo uzyskania MMR w poszczególnych kategoriach ryzyka po 18 miesiącach leczenia IM. Ich przydatność potwierdziła także analiza przeżycia. Wskaźniki 5-letniego OS wyniosły bowiem 92,6% i 93,3% w grupach niskiego i wysokiego ryzyka EUTOS; 95,4%, 100% i 88,4% w grupach niskiego, średniego i wysokiego ryzyka wg Sokala oraz 100%, 93,7% i 75,5% odpowiednio w grupach niskiego, średniego i wysokiego ryzyka wg Hasforda.

Jednak według niektórych autorów przydatność skali EUTOS jest kwestionowana [87,94,105,110]. Także uzyskane wyniki własne nie potwierdziły przydatności skali EUTOS. Jej słabym punktem wydaje się być stosunkowo niska czułość w definiowaniu wysokiego ryzyka choroby. Z tego powodu ocena ryzyka niepomyślnego przebiegu choroby według EUTOS nie pozwala przewidzieć efektów leczenia pacjentów z nowo rozpoznaną PBSz w fazie przewlekłej leczonych IM [87].

Fausto Castagnetti i wsp. w analizie w 2018 porównali wartości prognostyczne wskaźników ELTS i Sokala w kohorcie pacjentów z PBSz leczonych IM w pierwszej linii terapii w zależności od wieku <30 lat, 30-64 lat lub ≥ 65 lat, mediana wieku 52 lata. Ocena według Sokala jest najstarszą i najczęściej stosowaną skalą; najnowszy wynik ELTS (EUTOS long-term survival score), oparty jest na dużej grupie pacjentów leczonych IM. Wskaźnik ELTS, w porównaniu z wskaźnikiem Sokala, wykazał lepszą zdolność przewidywania przeżycia całkowitego i związanego z białaczką, ale dane były ograniczone, a różnice były niewielkie. Na podstawie wartości obu wskaźników można było przewidzieć istotnie różne prawdopodobieństwa uzyskania MMR, ale u pacjentów w podeszłym wieku (> 65 lat) tylko wartość wskaźnika ELTS pozwalała przewidzieć osiągnięcie MMR. U starszych pacjentów z PBSz leczonych IM jako terapia pierwszego rzutu wskaźnik ELTS pozwalał przewidzieć

osiągnięcie MMR oraz długoterminowe przeżycie związane z białaczką, podczas gdy na postawie analizy wskaźnika Sokala nie udało się znaleźć żadnej istotnej różnicy. W związku z tym, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku, autorzy zdecydowanie zalecają stosowanie skali ELTS w celu oceny wyjściowego ryzyka choroby i selekcji pacjentów kandydujących do leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej drugiej generacji [90].

Markus Pfirrmann i wsp. przeanalizowali korzyści kliniczne w odniesieniu do czterech skali prognostycznych stosowanych w diagnostyce i leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej. Celem wymienionej pracy było porównanie prognostycznej dyskryminacji między punktacją Sokala [70] a wynikiem ELTS [27] oraz przedstawienie rekomendacji opartej na dowodach naukowych. Skupiono głównie się na porównaniu wskaźnika Sokala i wskaźnika ELTS. Analizowano również przydatność pozostałych skali prognostycznych. Punktami końcowymi badania była ocena OS i przeżycia wolnego od progresji (PFS, progression-free survival). Czas OS obliczano od daty rozpoczęcia leczenia inhibitorem kinazy tyrozynowej do śmierci lub do ostatniego dnia obserwacji. Czas przeżycia wolny od progresji obliczono jak czas przeżycia, ale zakończony wystąpieniem progresji. Jako progresję określono wystąpienie fazy akceleracji lub fazy blastycznej zgodnie z kryteriami ELN [112]. Początkowo porównano wyniki 2949 pacjentów. Mediana wieku wynosiła 52 lata (zakres: 18–91 lat), a mediana okresu obserwacji 3,3 lata (zakres: 0,01–12,6 lat). Ogółem zmarło 236 pacjentów, z których 89 (38%) zmarło z powodu CML. Sześciolatnie prawdopodobieństwo OS u 2949 pacjentów wyniosło 88%, a 6-letnie prawdopodobieństwo zgonu z powodu PBSz 5%. Na drugim etapie badania, przeanalizowano dane 5154 pacjentów w celu zbadania różnic w stratyfikacji grup ryzyka. I tak, 23% (1197 chorych) zostało przypisanych do grupy wysokiego ryzyka według skali Sokala. Okazało się, że spośród 1197 pacjentów z grupy wysokiego ryzyka wg Sokala, 56% należało do grupy niskiego ryzyka według skali ELTS i miało znacznie korzystniejsze prognozy dotyczące przeżycia długoterminowego niż 526 pacjentów z grupy wysokiego ryzyka według obu skali. Wskaźnik Sokala zidentyfikował zbyt wielu pacjentów jako grupy wysokiego ryzyka, a stosunkowo niewielu (40%) jako grupy niskiego ryzyka, w porównaniu z 60% wg wskaźnika ELTS. Różnice te wydają się być istotne. Ich praktyczna aplikacja na razie nie znajduje jednak zastosowania [105].

Na podstawie powyżej przytoczonych wyników możemy jednoznacznie stwierdzić, że skale prognostyczne wspierają klinicystów w wyborze optymalnej terapii. W przypadku pacjentów z PBSz w fazie przewlekłej powszechnie stosuje się cztery wyjściowe wskaźniki

prognostyczne [105]. Oceniając przydatność skali prognostycznych na podstawie analizy wyników w badaniu własnym można stwierdzić, że kwalifikacja chorych do określonych grup ryzyka koreluje z późniejszymi rezultatami leczenia, osiągnięciem odpowiedzi optymalnej i przeżyciem całkowitym. Wskaźnik Sokala pozostaje nadal przydatnym i wiarygodnym narzędziem w stratyfikacji ryzyka. Jednak aktualnie najlepszym sposobem oceny i doboru optymalnej terapii wydają się być wskaźnik ELTS (EUTOS long-term survival score). Wynik ELTS, oparty na pacjentach leczonych TKI, wykorzystuje te same proste dane hematologiczne, rozmiar śledzony i wiek co wskaźnik Sokala. Główna różnica polega na negatywnej prognostycznej wartości wieku, ponieważ ma on mniejszy wpływ na chorych leczonych TKI (ELTS) niż u chorych leczonych konwencjonalną chemioterapią (Sokal). Wynik Sokala przypisuje więcej pacjentów do grup średniego i wysokiego ryzyka niż ELTS, szczególnie wśród starszych pacjentów [106]. Wskaźnik ELTS był kilkakrotnie walidowany ze względu na jego zdolność do istotnego różnicowania grup ryzyka pod względem długoterminowego przeżycia, ale głównie u pacjentów pierwszego rzutu leczonych IM [105]. Molica i wsp. porównali cztery systemy prognostyczne u 459 osób leczonych IM jako TKI pierwszego rzutu [115]. Spośród 51 zgonów tylko 10 oceniono jako związane z PBSz. Autorzy ocenili, że wynik ELTS lepiej przewiduje prawdopodobieństwo zgonu niż inne wskaźniki prognostyczne. PBSz jest zwykle rozpoznawana w fazie przewlekłej, ale u niewielkiego odsetka pacjentów rozpoznaje się ją w fazie akceleracji lub przełomie blastycznym. Z tego powodu rokowanie u tych pacjentów jest trudniejsze do określenia. Jednak wynik ELTS ma również znaczenie w przypadku pacjentów zdiagnozowanych w fazie zaawansowanej [114]. Lauseker i wsp. doszli do wniosku, że punktację ELTS można zastosować do rozróżnienia długoterminowego przeżycia między pacjentami wysokiego i niskiego ryzyka do czasu wprowadzenia lepszego modelu u pacjentów z fazą akceleracji lub przełomem blastycznym [114]. Wg rekomendacji ELN zaleca się stosowanie wskaźnika ELTS jako preferowanej metody oceny wyjściowego ryzyka PBSz [106]. W opinii Autora niniejszej rozprawy istotny wpływ na końcowy wynik terapii ma sposób nadzoru nad prowadzonym leczeniem. Ma to szczególne znaczenie w początkowym okresie leczenia. Analizując pacjentów w obu grupach w badaniu własnym zaobserwowano bowiem większe zdyscyplinowanie chorych w zakresie regularnego wykonywania zleconych badań laboratoryjnych i molekularnych, a także większą skrupulatność w zgłaszaniu działań niepożądanych, co niewątpliwie umożliwiała szybsze i skuteczniejsze zastosowanie leczenia objawowego.

6. WNIOSKI

1. Częstość uzyskiwanych odpowiedzi optymalnych u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej w ośrodku o niższym stopniu referencji nie odbiega od tych uzyskiwanych w ośrodkach referencyjnych. Także wskaźniki określające dynamikę odpowiedzi na IM w pierwszych 18 miesiącach terapii oraz przeżycie odległe nie różnią się (przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji)
2. Ocena ryzyka niepomyślnego przebiegu przewlekłej białaczki szpikowej w momencie rozpoznania choroby za pomocą dostępnych skali prognostycznych jest ważnym i przydatnym narzędziem przy określeniu rokowania i dynamiki odpowiedzi na IM w indywidualnych przypadkach. Przeprowadzone badania potwierdziły największą przydatność w tym zakresie jednego z nich - wskaźnika ELTS (EUTOS long-term survival score)
3. Zaawansowany wiek, a także współwystępowanie chorób towarzyszących nie wpływa istotnie na dynamikę odpowiedzi i rokowanie chorych na przewlekłą białaczkę szpikową leczonych imatynibem

7. WYKAZ TABEL

Tabela 1. Kryteria rozpoznania fazy akceleracji i kryzy blastycznej przewlekłej białaczki szpikowej (według WHO, zmodyfikowano).....	12
Tabela 2. Charakterystyka skali prognostycznych stosowanych w ocenie ryzyka niepomyślnego przebiegu przewlekłej białaczki szpikowej	13
Tabela 3. Czynniki ryzyka przeszczepu wg Gratwohla.....	17
Tabela 4. Definicje odpowiedzi na leczenie u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową wg European Leukemia Net (ELN).....	21
Tabela 5. Ocena odpowiedzi na leczenie pierwszej linii inhibitorami kinaz tyrozynowych u chorych na PBSz wg ELN 2013.....	22
Tabela 6. Badania wykonywane w trakcie leczenia PBSz.....	29
Tabela 7. Kryteria rozpoznania całkowitej i częściowej odpowiedzi hematologicznej.....	29
Tabela 8. Kryteria rozpoznania poszczególnych rodzajów odpowiedzi cytogenetycznej u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową.....	30
Tabela 9. Kryteria rozpoznania odpowiedzi molekularnej u chorych na przewlekłą białaczką szpikową leczonych imatynibem.....	30
Tabela 10. Zaproponowane przez European LeukemiaNet w 2013 roku kryteria oceny odpowiedzi na leczenie za pomocą inhibitorów kinaz tyrozynowych (imatynib, dazatynib lub nilotynib) u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową.....	31
Tabela 11. Analiza danych demograficznych osób z grupy badanej oraz grupy porównawczej.....	33
Tabela 12. Analiza porównawcza wartości poszczególnych parametrów morfologii krwi w momencie rozpoznania choroby.....	35

Tabela 13. Częstość występowania splenomegalii(w cm poniżej łuku żebrowego w ocenie w badaniu przedmiotowym) oraz jej nasilenie w grupie badanej (ZG) oraz grupie porównawczej (PZ).....	38
Tabela 14. Analiza częstości występowania chorób współistniejących u ocenianych chorych na przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej.....	39
Tabela 15. Indeks chorób towarzyszących Charlson Comorbidity Index (CCI).....	40
Tabela 16. Ilościowa ocena obciążenia pacjenta chorobami współistniejącymi (CIRS).....	41
Tabela 17. Analiza porównawcza z użyciem indeksów chorób towarzyszących Charlson Comorbidity Index (CCI) oraz Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) ocenianych grup chorych na przewlekłą białaczkę szpikową.....	42
Tabela 18. Stopień ryzyka niepomyślnego przebiegu przewlekłej białaczki szpikowej w fazie przewlekłej u ocenianych chorych z grupy badanej i porównawczej w zależności od zastosowanej skali prognostycznej.....	44
Tabela 19. Zestawienie częstości występowania objawów nietolerancji imatynibu w grupie porównawczej (PZ) – dane z dokumentacji lekarskiej.....	48
Tabela 20. Analiza częstości występowania laboratoryjnych wykładników uszkodzenia nerek i wątroby oraz odchylen w morfologii krwi w obu grupach chorych na PBSz	49
Tabela 21. Wyniki testów laboratoryjnych odzwierciedlających funkcję osi przysadka mózgowa-tarczyca u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej leczonych imatynibem w dawce 400mg/dzień doustnie - grupa badana (ZG).....	50
Tabela 22. Częstość występowania zmian odcinka QT oraz zaburzonej kurczliwości mięśnia sercowego w badaniu ECHO w analizowanej grupie chorych na przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej leczonych imatynibem.....	51

Tabela 23. Odsetek odpowiedzi optymalnych oraz czas do ich uzyskania u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej otrzymujących imatynib w 1-linii terapii oceniony zgodnie z kryteriami ELNet z 2013 roku (ocena pierwszych 12 miesięcy terapii).....	52
Tabela 24. Odsetki odpowiedzi optymalnych po 3, 6 i 12 miesiącach terapii imatynibem u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej z grupy badanej (ZG) oraz porównawczej (PZ).....	53
Tabela 25. Czas uzyskania odpowiedzi optymalnej u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową leczonych imatynibem w zależności od płci u wszystkich pacjentów (analizowane łącznie grupa badana – ZG i porównawcza – PZ).....	55
Tabela 26. Czas do uzyskania odpowiedzi optymalnej u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową leczonych imatynibem w zależności od wieku (cała analizowana grupa chorych)...	56
Tabela 27. Czas do uzyskania oraz odsetki odpowiedzi optymalnych u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej leczonych imatynibem w zależności od wieku (grupa badana - ZG).....	57
Tabela 28. Czas do uzyskania oraz odsetki odpowiedzi optymalnych u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej leczonych imatynibem w zależności od wieku (grupa porównawcza – PZ).....	58
Tabela 29. Czas do uzyskania oraz odsetek odpowiedzi optymalnych po 3, 6 i 12 miesiącach leczenia imatynibem u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej w zależności od liczby blastów we krwi w momencie rozpoznania choroby.....	60
Tabela 30. Wpływ typu transkryptu BCR-ABL [e14a2 (b3a2), e13a2 (b2a2)] na czas do uzyskania i częstość uzyskiwanych odpowiedzi optymalnych u wszystkich analizowanych chorych na przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej leczonych imatynibem w 1-linii terapii.....	62
Tabela 31. Wpływ typu transkryptu BCR-ABL [e14a2 (b3a2),e13a2 (b2a2)] na częstość uzyskiwanych odpowiedzi optymalnych w wyniku terapii imatynibem u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej w grupie badanej (ZG).....	63

Tabela 32. Wpływ typu transkryptu BCR-ABL [e14a2 (b3a2),e13a2 (b2a2)] na częstość uzyskiwanych odpowiedzi optymalnych w wyniku terapii imatynibem u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej w grupie porównawczej (PZ).....	64
Tabela 33. Czas do uzyskania odpowiedzi optymalnej u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową leczonych imatynibem w zależności od wskaźnika Sokala (wszyscy analizowani pacjenci).....	65
Tabela 34. Czas do uzyskania odpowiedzi optymalnej u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową leczonych imatynibem w zależności od wskaźnika Hasforda (wszyscy analizowani pacjenci).....	66
Tabela 35. Wpływ wskaźnika ELTS na czas do uzyskania i częstość odpowiedzi optymalnej u pacjentów leczonych z powodu przewlekłej białaczki szpikowej w fazie przewlekłej za pomocą imatynibu (analiza łączna wszystkich chorych, ZG + PZ).....	67
Tabela 36. Przebieg kliniczny chorych na przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej odpowiadających optymalnie na imatynib stosowany w 1-linii terapii (moment ostatniej obserwacji, zakres od sierpnia do grudnia 2019). Ocena po ≥ 18 miesięcy leczenia.....	69
Tabela 37. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego określone metodą estymacji Kaplana Meiera w grupie badanej (ZG) oraz grupie porównawczej (PZ) w zależności od charakteru uzyskanej odpowiedzi na leczenie imatynibem według kryteriów ELN2013.....	70
Tabela 38. Wpływ wartości indeksu CCI na przeżycie całkowite (OS) u wszystkich analizowanych chorych na przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej leczonych imatynibem.....	72
Tabela 39. Wpływ wartości skali CIRS na przeżycie całkowite (OS) u wszystkich analizowanych chorych na przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej leczonych imatynibem.....	72
Tabela 40. Analiza przeżycia chorych na przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej leczonych imatynibem w zależności od rodzaju transkryptu BCR-ABL.....	72

8. WYKAZ RYCIN

Rycina 1. Prawdopodobny mechanizm prowadzący do powstania translokacji t(9;22) u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową - chromosomu Philadelphia.....	10
Rycina 2. Wpływ wysokiej konstytutywnej aktywności kinazy tyrozynowej BCR-ABL1 na funkcje życiowe komórek mieloidalnych szpiku.....	10
Rycina 3. Wpływ wysokiej konstytutywnej aktywności kinazy tyrozynowej BCR-ABL1 na generację wolnych rodników i transformację choroby do faz bardziej zaawansowanych.....	11
Rycina 4. Struktura genu <i>ABL1</i> i <i>BCR</i> oraz możliwe rodzaje mRNA kodujące białka fuzyjne BCR-ABL1 o właściwościach kinazy tyrozynowej.....	11
Rycina 5. Wrażliwość określonych wariantów sekwencji genu BCR-ABL 1 na poszczególne inhibitory kinazy tyrozynowej BCR-ABL.....	19
Rycina 6. Graficzna ilustracja rozkładu liczebności chorych poszczególnych grupach wiekowych w grupie badanej (ZG) oraz grupie porównawczej (PZ).....	34
Rycina 7. Graficzna ilustracja struktury płci w grupie badanej i porównawczej.....	34
Rycina 8. Analiza porównawcza wartości ilości blastów w rozmazie krwi obwodowej w chwili rozpoznania choroby.....	36
Rycina 9. Analiza wartości stężenia hemoglobiny w momencie rozpoznania przewlekłej białaczki szpikowej w grupie badanej oraz w grupie porównawczej.....	36
Rycina 10. Graficzna ilustracja częstości występowania poszczególnych transkryptów BCR-ABL w obu analizowanych grupach chorych na przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej.....	37
Rycina 11. Częstość występowania splenomegalii w poszczególnych grupach.....	37
Rycina 12. Graficzna ilustracja wyników porównania indeksów chorób towarzyszących Charlson Comorbidity Index (CCI) w analizowanych grupach chorych na przewlekłą białaczkę szpikową.....	42

Rycina 13. Graficzna ilustracja wyników porównania indeksów chorób towarzyszących Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) w analizowanych grupach chorych na przewlekłą białaczkę szpikową.....	43
Rycina 14. Graficzna ilustracja rozkładu grup ryzyka niepomyślnego przebiegu przewlekłej białaczki szpikowej w badanych grupach pacjentów (ZG vs PZ) w oparciu o analizę za pomocą wskaźnika Sokala.....	44
Rycina 15. Graficzna ilustracja rozkładu grup ryzyka niepomyślnego przebiegu choroby w badanych grupach pacjentów (ZG vs PZ) według wskaźnika Hasforda.....	45
Rycina 16. Graficzna ilustracja rozkładu grup ryzyka niepomyślnego przebiegu choroby w badanych grupach pacjentów (ZG vs PZ) z przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej wg wskaźnika ELTS.....	45
Rycina 17. Graficzna ilustracja częstości występowania najczęstszych objawów niepożądanych w trakcie stosowania IM w ocenianej grupie chorych (ZG) na przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej.....	47
Rycina 18. Graficzna ilustracja częstości występowania laboratoryjnych wykładników uszkodzenia nerek i wątroby oraz odchylen w morfologii krwi w obu analizowanych grupach chorych (ZG,PZ) na przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej.....	49
Rycina 19. Czas do uzyskania oraz charakter odpowiedzi na leczenie imatynibem stosowanym w 1-linii terapii chorych na przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej.....	53
Rycina 20. Krzywe przeżycia chorych na przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej leczonych imatynibem w zależności od płci.....	69
Rycina 21. Ocena przeżycia całkowitego dla grupy badanej (ZG) i grupy porównawczej (PZ) w zależności od uzyskania odpowiedzi optymalnej lub jej braku.....	70
Rycina 22. Wpływ współwystępowania choroby niedokrwiennej serca u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej leczonych imatynibem na przeżycie całkowite (grupa porównawcza).....	71

Rycina 23. Analiza przeżycia chorych na przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej leczonych imatynibem w zależności od rodzaju transkryptu BCR-ABL.....	73
Rycina 24. Analiza przeżycia chorych na przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej leczonych imatynibem w zależności od ryzyka niepomyślnego jej przebiegu ocenionego za pomocą wskaźnika Sokala.....	73
Rycina 25. Analiza przeżycia chorych na przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej leczonych imatynibem w zależności od ryzyka niepomyślnego jej przebiegu ocenionego za pomocą wskaźnika Hasforda.....	74
Rycina 26. Analiza przeżycia chorych na przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej leczonych imatynibem w zależności od ryzyka niepomyślnego jej przebiegu ocenionego za pomocą wskaźnika ELTS.....	74

9. STRESZCZENIE

Przewlekła białaczka szpikowa jest chorobą klonalną komórki macierzystej szpiku. Wykazano, że większość objawów chorobowych jest wynikiem obecności translokacji zrównoważonej t(9;22) prowadzącej do powstania genu BCR-ABL kodującego nieprawidłowe białko fuzyjne – kinazę tyrozynową BCR-ABL1. W naturalnym przebiegu PBSz wyodrębniono 3 fazy choroby: fazę przewlekłą obserwowaną u większości pacjentów w chwili rozpoznania nowotworu, fazę akceleracji oraz fazę przełomu blastycznego. U większości chorych choroba jest rozpoznawana w fazie przewlekłej. Najczęstsze objawy choroby to zmęczenie, brak apetytu, utrata masy ciała, zmniejszona tolerancja wysiłku fizycznego, wzmożona potliwość, zaburzenia świadomości, zaburzenia widzenia, bóle głowy, priapizm, uczucie pełności lub dyskomfort w nadbrzuszu wynikające z powiększenia śledziony i wątroby. W badaniach laboratoryjnych charakterystyczna jest leukocytoza z neutrofilią. Leczeniem z wyboru chorych na PBSz w fazie przewlekłej i fazie akceleracji są inhibitory kinaz tyrozynowych (TKI). W pierwszym rzucie choroby stosuje się imatynib (IM), dazatynib lub nilotynib. W Polsce w pierwszej linii terapii możliwe jest zastosowanie jedynie IM. Zalecana dawka IM u chorych w fazie przewlekłej choroby to 400 mg dziennie doustnie. Aktualnie celem leczenia przewlekłej białaczki szpikowej jest zmniejszenie ilości komórek macierzystych Ph(+), z towarzyszącym zmniejszeniem ilości kopii transkryptu BCR-ABL (<0,1%; większa odpowiedź molekularna, MMR). W każdym przypadku dążymy jednak do eradykacji komórek macierzystych z niewykrywalnym transkrypcyjnym BCR-ABL. Celem pracy była ocena przebiegu klinicznego przewlekłej białaczki szpikowej w warunkach real life u chorych leczonych ambulatoryjnie IM w pierwszej linii terapii. Szczegółowe cele badania obejmowały ocenę wpływu wybranych czynników na końcowy wynik terapii IM, w tym płci, wieku, typu transkryptu BCR-ABL, liczby blastów w krwi i szpiku, ryzyka niepożądanego przebiegu choroby ocenionego w oparciu o skalę prognostyczną, indeksów chorób współistniejących, toksyczności stosowanego leczenia za pomocą IM, dynamiki odpowiedzi na leczenie IM. Analiza ta obejmowała także ocenę ich wpływu na oszacowane przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od progresji i przeżycie wolne od utraty odpowiedzi optymalnej. Grupę badaną (ZG) stanowiło 45 pacjentów z rozpoznaniem PBSz w fazie przewlekłej. Wszyscy z nich byli leczeni IM w pierwszej linii w Poradni Hematologicznej Szpitala Uniwersyteckiego w Zielonej Górze. Grupę porównawczą (PZ) stanowiło 45 pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem przewlekłej białaczki szpikowej leczonych IM w pierwszej linii pod kontrolą Poradni Hematologicznej Katedry i Kliniki

Hematologii i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Analiza porównawcza obu analizowanych grup chorych na PBSz nie wykazała istotnych różnic w zakresie mediany wieku oraz płci. Do najczęstszych schorzeń współistniejących należały: nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca, niewydolność serca oraz cukrzyca. U wszystkich ocenianych chorych rozpoznano fazę przewlekłą PBSz i wdrożono leczenie 1-linii za pomocą IM w dawce dobowej 400mg doustnie. W grupie badanej (ZG) 3 pacjentów wymagało zmniejszenia dawki IM. W grupie porównawczej (PZ) tolerancja leczenia była dobra i żaden chory nie wymagał zmniejszenia dawki dobowej leku. W obu grupach chorych nie obserwowano toksyczności wątrobowej i nerkowej IM. W grupie badanej (ZG) potwierdzono częstsze występowanie toksyczności hematologicznej (małopłytkowość, niedokrwistość). Zarówno w grupie badanej (ZG) jak i porównawczej (PZ) odpowiedź optymalną stwierdzono u 80% pacjentów. Analiza częstości odpowiedzi optymalnej w zależności od wieku wykazała występowanie istotnych różnic. Częstość uzyskania odpowiedzi optymalnej po 12 miesiącach leczenia była istotnie wyższa u osób w wieku ponad 60 lat niż u osób w wieku "średnim" od 46 do 60 lat. Zależność tą potwierdzono w przypadku analizy dokonanej w całej ocenianej grupie chorych. W przypadku analizy przeprowadzonej wśród chorych z grupy porównawczej (PZ) wykazano także, że czas do uzyskania odpowiedzi optymalnej był najkrótszy w grupie pacjentów powyżej 60 lat, a najdłuższy u chorych w wieku od 46 do 60 lat. Częstość uzyskiwania odpowiedzi optymalnej nie była uzależniona od płci, parametrów morfotycznych krwi oraz współwystępowania chorób towarzyszących w żadnej z analizowanych grup. Oceniając wpływ wartości indeksów prognostycznych stwierdzono, że czas do uzyskania odpowiedzi optymalnej był tym krótszy im niższa była wartość wskaźnika Sokala i wskaźnika ELTS. Analiza związku pomiędzy typem transkryptu BCR-ABL a częstością uzyskiwanych odpowiedzi optymalnych u wszystkich ocenianych pacjentów wykazała istotnie wyższe odsetki odpowiedzi optymalnej po 3 i 6 miesiącach leczenia IM u osób z transkrytem b3a2. Ocena przeżycia całkowitego dla grupy badanej (ZG) i grupy porównawczej (PZ) w zależności od uzyskania odpowiedzi optymalnej lub jej braku nie wykazała istotnych statystycznie różnic. Ocena wpływu płci, wieku, grupy ryzyka według Sokala, Hasforda i ELTS oraz typu transkryptu BCR-ABL nie potwierdziła ich wpływu na przeżycie całkowite analizowanych chorych na przewlekłą białaczkę szpikową. Przeprowadzone badania pozwoliły na sformułowanie następujących wniosków: 1. Wyniki terapii chorych na przewlekłą białaczkę szpikową w ośrodku o niższym stopniu referencji nie odbiegają od tych uzyskiwanych w ośrodkach referencyjnych. Także wskaźniki określające

dynamikę odpowiedzi na IM w pierwszych 18 miesiącach terapii oraz przeżycie odległe (przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji) nie różnią się; 2. Ocena ryzyka niepomyślnego przebiegu przewlekłej białaczki szpikowej w momencie rozpoznania choroby za pomocą dostępnych skali prognostycznych jest ważnym i przydatnym narzędziem przy określeniu rokowania i dynamiki odpowiedzi na IM w indywidualnych przypadkach. Przeprowadzone badania potwierdziły największą przydatność w tym zakresie jednego z nich - wskaźnika ELTS (EUTOS long-term survival score); 3. Zaawansowany wiek, a także współwystępowanie chorób towarzyszących nie wpływa istotnie na dynamikę odpowiedzi i rokowanie chorych na przewlekłą białaczkę szpikową leczonych imatynibem.

10. ABSTRACT

Chronic myeloid leukemia is a clonal disease of the bone marrow stem cell. It has been shown that the majority of disease symptoms are the result of the presence of a (9;22) translocation leading to the formation of the BCR-ABL gene encoding the abnormal fusion protein - the BCR-ABL1 tyrosine kinase. In the natural course of CML, three phases of the disease were distinguished - the chronic phase observed in most patients at the time of cancer diagnosis, the acceleration phase and the blast crisis phase. In most patients, the disease is diagnosed in the chronic stage. The most common symptoms of the disease are fatigue, loss of appetite, weight loss, decreased exercise tolerance, increased sweating, disturbed consciousness, blurred vision, headache, priapism, a feeling of fullness or epigastric discomfort due to enlargement of the spleen and liver. In laboratory studies, leukocytosis with neutrophilia is characteristic. The treatment of choice in patients with CML in the chronic phase and the accelerated phase are tyrosine kinase inhibitors (TKIs). Imatinib, dasatinib or nilotinib are used in the first line of therapy. In Poland, only IM is possible in the first line of therapy. The recommended IM dose for patients in the chronic phase of the disease is 400 mg per day orally. The current aim of the treatment chronic myeloid leukemia is to reduce the number of Ph (+) stem cells, accompanied by a reduction in the number of copies of the BCR-ABL transcript ($<0.1\%$; major molecular response, MMR). In all cases, we strive to eradicate stem cells with undetectable BCR-ABL transcripts. The aim of the study was to evaluate the clinical course of chronic myeloid leukemia in real life conditions in patients treated outpatient IM in the first line of therapy. The specific objectives of the study included the assessment of the effect of selected factors on the final outcome of IM therapy, including sex, age, BCR-ABL transcript type, blood and bone marrow blasts, risk of adverse disease based on prognostic scales, coexisting disease indices, the toxicity of the treatment, dynamics of response to IM treatment. This analysis also included the assessment of these impact on the estimated overall survival as well as progression-free survival and loss-free survival. The study group (ZG) consisted of 45 patients diagnosed with CML in the chronic phase. All of them were treated with IM in the first line at the Hematology Clinic of the University Hospital in Zielona Góra. The comparison group (PZ) consisted of 45 patients with confirmed diagnosis of chronic myeloid leukemia treated with IM in the first line under the supervision of the Hematology Clinic of the Chair and Clinic of Hematology and Bone Marrow Transplantation, Medical University of Karol Marcinkowski in Poznań. A comparative analysis of the two analyzed groups of patients with CML showed no

significant differences in terms of the median age and sex. The most common comorbidities were: arterial hypertension, ischemic heart disease, heart failure and diabetes. The chronic phase of CML was diagnosed in all the assessed patients and 1-line treatment with IM was initiated at a daily dose of 400 mg orally. In the study group (ZG), 3 patients required a reduction in the IM dose. In the comparison group (PZ) the treatment tolerance was good and none of the patients required a reduction in the daily dose of the drug. In both groups of patients no hepatic and renal toxicity was observed IM. In the study group (ZG), more frequent occurrence of haematological toxicity (thrombocytopenia, anemia) was confirmed. Both in the study group (ZG) and the comparison group (PZ), the optimal response was found in 80% of patients. The analysis of the optimal response rate depending on age showed significant differences. The frequency of obtaining an optimal response after 12 months of treatment was significantly higher in people over 60 years of age than in those in the "mean" age of 46 to 60 years. This relationship was confirmed in the case of the analysis carried out in the entire group of patients under evaluation. In the case of the analysis carried out among patients from the comparison group (PZ), it was also shown that the time to obtain the optimal response was the shortest in the group of patients over 60 years of age, and the longest in patients aged 46 to 60 years. The frequency of obtaining an optimal response did not depend on sex, blood counts and coexistence of comorbidities in any of the analyzed groups. When assessing the impact of the prognostic index values, it was found that the time to obtain the optimal response was the shorter the lower the Sokal index and the ELTS index. The analysis of the relationship between the type of BCR-ABL transcript and the frequency of optimal responses in all assessed patients showed significantly higher percentages of optimal response after 3 and 6 months of IM treatment in patients with b3a2 transcript. The overall survival assessment for the study group (ZG) and the comparison group (PZ), depending on the achievement of an optimal response or the lack of it, showed no statistically significant differences. Assessment of the influence of sex, age, risk group according to Sokal, Hasford and ELTS and the type of BCR-ABL transcript did not confirm their influence on the overall survival of the analyzed patients with chronic myeloid leukemia. The conducted studies allowed for the formulation of the following conclusions: 1. The results of treatment of patients with chronic myeloid leukemia in center with a lower level of reference do not differ from those obtained in reference centers. Also, the rates determining the dynamics of the response to IM in the first 18 months of therapy and the long-term survival (overall survival, progression-free survival) do not differ; 2. The assessment of the risk of an unfavorable course of chronic myeloid leukemia at diagnosis using the available prognostic

scales is an important and useful factor in determining the prognosis and dynamics of the response to IM in individual cases. The conducted research confirmed the greatest usefulness in this respect of one of them - the ELTS index (EUTOS long-term survival score); 3. Advanced age and the coexistence of comorbidities do not significantly affect the dynamics of responses and prognosis in patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib.

11. PIŚMIENNICTWO

1. Philip A Thompson.B.B.S, Hagop Kantarjian, MD, and Jorge E Cortes, MD, Diagnosis and Treatment of Chronic Myeloid Leukemia (CML) in 2015, Mayo Clin Proc. 2015 Oct; 90(10): 1440–1454
2. Tomasz Sacha, Kajetana Foryciarz, Katedra Hematologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Kraków, Diagnostyka i ocena skuteczności leczenia przewlekłej białaczki szpikowej, Diagnosis and monitoring of chronic myeloid leukemia therapy, Hematologia 2010, tom 1, nr 3, 219–228
3. Kuntegowdanhalli LC, Kanasetty GB, Thany AH, Dasappa L, et al. Prognostic and predictive implications of Sokal, Euro and EUTOS scores in chronic myeloid leukemia in the imatinib era-experience from tertiary oncology centre in Southern India, Ecancer medical science 2016 Oct 6; 10:679. eCollection 2016 wdanahalli LC¹
4. Brian Gabriel Jiang, Dong-Wook Kim, MD Lee-Yung Shih, MD Charles Chuah Hein Than, et al. Sokal Risk Score Is Superior to Hasford and EUTOS in Determining Survival Outcomes for Newly Diagnosed Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia Patients 632. Chronic Myeloid Leukemia: Therapy: Poster III December 3, 2015
5. Krzysztof Warzocha i wsp., Biblioteka czasopisma Hematologia. Przewlekła białaczka szpikowa. Wydanie II. ViaMedica Gdańsk 2017
6. Elias Jabbour, Hagop Kantarjian; Chronic myeloid leukemia: 2018 update on diagnosis, therapy and monitoring, Am J Hematol. 2018 Mar;93(3):442-459. doi: 10.1002/ajh.25011.
7. Daniel Egan, Jerald Radich, Clinical Research Division, Fred Hutchinson Cancer Research Center, United States, Making the diagnosis, the tools, and risk stratification: More than just BCR-ABL, Best Practice & Research Clinical Haematology 29 (2016) 252-263
8. Gratwohl A., The EBMT risk score. Bone Marrow Transplant. 2012 Jun;47(6):749-56. doi: 10.1038/bmt.2011.110. Epub 2011 Jun 6.
9. Zaucha JM, Prejzner W, Giebel S, Gooley TA, et al. Imatinib therapy prior to myeloablative allogeneic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2005 Sep;36(5):417-24.
10. Sacha Tomasz, Lewandowski Krzysztof, Hellmann Andrzej Rafał, Góra-Tybor Joanna. Rekomendacje PALG dotyczące diagnostyki i leczenia przewlekłej białaczki szpikowej w 2013 r. Acta Haematologica Polonica. 2013 Oct 44(4)
11. Nowell PC, Hungerford DA. A minute chromosome in chronic granulocytic leukemia. "Science". 142. 1497, 1960

12. Rowley JD. A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemza staining. *Nature* 1973; 243(5405): 290-293
13. Neves H, Ramos C, da Silva MG, Parreira A et al. The Nuclear Topography of ABL, BCR, PML, and RAR Genes: Evidence for Gene Proximity in Specific Phases of the Cell Cycle and Stages of Hematopoietic Differentiation. *Blood*, March 1999; 93(4): 1197-207
14. Zhi-Jie Kang, Yu-Fei Liu, Ling-Zhi Xu, Zi-Jie Long, et al. The Philadelphia chromosome in leukemogenesis. *Chinese Journal of Cancer* 2016; 35:48
15. Luana Bavaro, Margherita Martelli, Michele Cavo, Simona Soverini. Mechanisms of Disease Progression and Resistance to Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy in Chronic Myeloid Leukemia. *Int.J Mol. Sci.* 2019 Dec 5;20(24):6141
16. Pagani I, Spinelli O, Mattarucchi E, Pirrone C, et al. Genomic quantitative real-time PCR proves residual disease positivity in more than 30% samples with negative mRNA-based qRT-PCR in chronic myeloid leukemia. *Oncoscience* 2014; 1: 510–521
17. Bocchia M, et al. Residual Peripheral Blood CD26⁺ Leukemic Stem Cells in Chronic Myeloid Leukemia Patients During TKI Therapy and During Treatment-Free Remission. *Front. Oncol.* 2018 May 30;8:194
18. Elisabetta Abruzzese, Paolo de Fabritiis, Małgorzata M Trawińska, Pasquale Niscola, et al. Back to the future: TFR and pregnancy in CML. *European Journal Of Haematology* 102(2) November 2018
19. Xuelin Dou, Yazhen Qin, Xiaojun Huang, Qian Jiang, Planned Pregnancy in Female Patients with Chronic Myeloid Leukemia Receiving Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy. *The Oncologist* 24(11):theoncologist.2019-0109·June 2019
20. Ekaterina Chelyesheva, Anna Grigorievna Turkina. Risks and challenges of CML management during pregnancy: Looking for a balanced decision. *European Journal Of Haematology* 102(suppl 1)·January 2019
21. S. Assouline MD, J.H.Lipton. Monitoring response and resistance to treatment in chronic myeloid leukemia. *Current Oncol.* 2011 Apr; 18(2): e71–e83.
22. Emanuel C Besa MD, Koyamangalath Krishnan MD. Chronic Myelogenous Leukemia (CML) Clinical Presentation. *Medscape* Oct 23, 2019
23. Novotny JR, Müller-Beissenhirtz H, Herget-Rosenthal S, Kribben A, et al. Grading of symptoms in hyperleukocytic leukaemia: a clinical model for the role of different blast types and promyelocytes in the development of leukostasis syndrome. *Eur J Haematol.* 2005 Jun;74(6):501-10.
24. Maia Filho PA, Almeida Filho TP, Moreina-Nunes CFA, Burbano RR, et al. Genotoxicity associated with the use of tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myeloid leukemia. *Environ Mol Mutagen.* 2018 Apr;59(3):260-262. doi: 10.1002/em.22164. Epub 2017 Dec 29.

25. Joanna Żołnierowicz, Jerzy Kawiak, Grażyna Hoser. Patogeneza przewlekłej białaczki szpikowej – od genu do terapii celowanej. *Hematologia* 2010, tom1, nr 3, 195-218
26. Markus Pfirrmann, Richard E. Clark, Verena S. Hoffmann, et al. The EUTOS long-term survival (ELTS) score is superior to the Sokal score for predicting survival in chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 34 (2020) 2138-2149
27. Pfirrmann M, Baccarani M, Saussele S, Guilhot J, et al. Prognosis of long-term survival considering disease-specific death in patients with chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2016;30:48-56
28. Tomasz Sacha, Krzysztof Lewandowski, Andrzej Hellmann, Joanna Góra-Tybor, i wsp. Rekomendacje PALG dotyczące diagnostyki i leczenia przewlekłej białaczki szpikowej w 2013 r. Polish Adult Leukemia Group Recommendations for Diagnosis and Treatment of Chronic Myeloid Leukemia in 2013
29. U.S. Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 Published: November 27, 2017
30. Hsun Yang, Yi-Hsin Chen, Teng-Fu Hsieh, Shiun -Yang Chuang, et al. Prediction of Mortality in Incident Hemodialysis Patient: A Validation and Comparison of CHADS2, CHA2DS2 and CCI Scores, *Plos One* DOI:10.1371, May 5, 2016
31. Kilby P Osborn IV, Stephanie Nothelle, James E Slaven, Kianna Montz, et al. Cumulative Illness rating Scale (CIRS) can be Used to Predict Hospital Outcomes in Older Adults. *Journal of Geriatr Med Geront* 2017;3:030
32. Fabio Salvi, Mark D Miller, Annalisa Grilli, Raffaella Giorgi, et al. A manual of guidelines to score the modified cumulative illness rating scale and its validation in acute hospitalized elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 2008 Oct;56(10):1926-31
33. Prof. Iwona Hus: Kalkulator skala CIRS - dlaczego powstał i jakie ma znaczenie? 18.04.2018 / hematoonkologia.pl
34. Lewandowski Krzysztof. Efficacy and safety of tyrosine kinase inhibitors in elderly patients with chronic myelogenous leukemia. *Hematologia* 2014 Jan; 5(4):296-304
35. Hannah Bower, Magnus Björkholm, Paul W Dickman, Martin Höglund, et al. Life Expectancy of Patients With Chronic Myeloid Leukemia Approaches the Life Expectancy of the General Population, *J Clin Oncol* 2016; 34:2851-7
36. Hee Yeon Seo, Tae Hwa Ko, Shin Young Hyun, Hyebin Song, et al. Tyrosine Kinase Inhibitor Dosing Patterns in Elderly Patients With Chronic Myeloid Leukemia, Vol. 19, No. 11, 735-43

37. Baccarani M, Castagnetti F, Gugliotta G, Rosti G, et al. The proportion of different BCR-ABL1 transcript types in chronic myeloid leukemia. An international overview. *Leukemia* 2019;33:1173-83
38. Ercaliskan A, Eskazan AE. The impact of BCR-ABL1 transcript type on tyrosine kinase inhibitor responses and outcomes in patients with chronic myeloid leukemia. *Cancer* 2018;124:3806-18
39. Mourad Nachi, Ibtissem Kihel, Badra Entasoltane, Mohamed Brahimi, et al. Impact of the major BCR-ABL1 transcript type on clinical and biological parameters and molecular response in patients with chronic myeloid leukemia. *Oncotarget* 2020 Jun 30; 11(26):2560-2570
40. Hanfstein B, Lauseker M, Hehlmann R, Sausele S, et al. Distinct characteristics of e13a2 versus e14a2 BCR-ABL1 driven chronic myeloid leukemia under first-line therapy with imatinib. *Haematologica* 2014;99:1441-7
41. Lucas CM, Harris RJ, Giannoudis A, Davies A, et al. Chronic myeloid leukemia patients with the e13a2 BCR-ABL fusion transcript have inferior responses to imatinib compared to patients with the e14a2 transcript. *Haematologica* 2009; 94: 1362-7
42. Jain P, Kantarjian H, Patal KP, et al. Impact of BCR-ABL transcript type on outcome in patients with chronic-phase CML treated with tyrosine kinase inhibitors. *Blood* 2016; 127:1269-75
43. Katia Borgia Barbosa Pagnano, Eliana Cristina Miranda, Marcia Torresan Delamain, Gislaine Oliveira Duarte, et al. Influence of BCR-ABL Transcript Type on Outcome in Patients With Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia Treated With Imatinib. *Clinical Lymphoma, Myeloma&Leukemia* 2017, Vol. 17, No. 11, 728-33
44. Fausto Castagnetti, Gabriele Gugliotta, Massimo Breccia, Alessandra Iurlo, et al. The BCR-ABL1 transcript type influences response and outcome in Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia patients treated frontline with imatinib. *Gimema CML Working Party, AM J Hematolog* 2017 Aug;92(8): 797-805
45. Xiu-Feng Yin, Qiu-Ling Ma, Qi-Tian Mu, Li Shao, et al. Outcome prediction by the transcript level of BCR-ABL at 3 months in patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib – a single institution historical experience. *Leukemia Research* 38 (2014) 1191-1198
46. Marin D, Ibrahim AR, Lucas C, Gerrard G, et al. Assessment of BCR-ABL transcript levels at 3 months is the only requirement for predicting outcome for patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *J ClinOncol: Off J Am Soc Clin Oncol* 2012;30:232-8
47. Petra Belohlavkova, Katerina Steinerova, Michal Karas, Iva Skoumalova, et al. First-line imatinib in elderly patients with chronic myeloid leukaemia from the CAMELIA registry: Age and dose still matter. *Leukemia Research* 81 (2019) 67-74

48. J. Cortes, M. Talpaz, S. O'Brien, et al., Effects of age on prognostic with imatinib mesylate therapy for patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia, *Cancer* 98 (6) (2003) 1105-1113
49. M. Breccia, L. Luciano, R. Latagliata, et al., Age influences initial dose and compliance to imatinib in chronic myeloid leukemia elderly patients but concomitant comorbidities appear to influence overall and event-free survival. *Leukemia Research* 38 (10) (2014) 1173-1176
50. F. Castagnetti, G. Gugliotta, M. Baccarani, et al., Differences among young adults, adults and elderly chronic myeloid leukemia patients, *Ann Oncol.* 26 (1) (2015) 185-192
51. M. Rohrbacher, U. Berger, A. Hochhaus, et al., Clinical trials underestimate the age of chronic myeloid leukemia (CML) patients. Incidence and median age of Ph/BCR-ABL-positive CML and other chronic myeloproliferative disorders in a representative area in Germany, *Leukemia* 23 (3) (2009) 602-604
52. F.M. Sanchez-Guijo, S. Duran, J. Galende, et al., Evaluation of tolerability and efficacy of imatinib mesylate in elderly patients with chronic phase CML: ELDERGLI study, *Leukemia Research* 35 (9) (2011) 1184-1187
53. Gugliotta G, Castagnetti F, Palandri F, et al. Frontline imatinib treatment of chronic myeloid leukemia: no impact off age on outcome, a survey by the GIMEMA CML Working Party. *Blood* 2011;117:5591-9
54. Breccia M, Luciano L, Latagliata L, et al. Age influences initial dose and compliance to imatinib in chronic myeloid leukemia elderly patients but concomitant comorbidities appear to influence overall and event-free survival. *Leukemia Research* 2014
55. Fermin Sánchez-Guijo. Elderly CML patients treatment: Considering not only physician's judgment but also co-morbidity indexes. *Leukemia research*. 2014. Vol.38, Issue10,1137-1266
56. Gugliotta G, Castagnetti F, Apolinari M, et al. First-line treatment of newly diagnosed elderly patients with chronic myeloid leukemia: current and emerging strategies. *Drugs* 2014;74(6):627-43
57. Monica Crugnola, Fausto Castagnetti, Massimo Breccia, Dario Ferrero, et al. Outcome of very elderly chronic myeloid leukaemia patients treated with imatinib frontline. *Annals of Hematology* 2019; 98: 2329-2338
58. Rosti G, Iacobucci I, Bassi S, Castagnetti F, et al. (2007) Impact of age on the outcome of patients with chronic myeloid leukemia in late chronic phase: results of a phase II study of the GIMEMA CML Working Party. *Haematologica* 92: 101-105
59. Latagliata R, Breccia M, Carmosino I, Cannella L, et al (2010) "Real Life" results of front-line treatment with imatinib in older patients (≥ 65 years) with newly diagnosed chronic myelogenous leukemia. *Leukemia Research* 34(11):1472-1475

60. Breccia M, Tiribelli M, Alimena G (2012). Tyrosine kinase inhibitors for elderly chronic myeloid leukemia patients: a systematic review of efficacy and safety data. *Crit. Rev Oncol Hematol* 84:93-100
61. Castagnetti F, Gugliotta G, Baccarani M, Breccia M, et al. (2015) Differences among young adults, adults and elderly chronic myeloid leukemia patients. *Ann Oncol* 26(1):185-192
62. Jabbour EJ, Kantarjian H, Eliasson L, Cornelison AM, et al. Patient adherence to tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukemia. *Am J Hematol* 2012;87(7):687-91
63. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I, et al (2006). Five-year-follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 355(23): 2408-2417
64. Hochhaus A, Larson Richard A, Guilot F et al (2017) Long term outcome of Imatinib treatment for chronic myeloid leukaemia. *N Engl J Med* 376: 917-927
65. Krishna B Ghimire and Binay K. Shah. Chronic myeloid leukemia survival in older population in pre- and post- imatinib era in the United States. *Blood* 2012; 120:4237 (abstract)
66. Rohrbacher M, Hasford J. Epidemiology of chronic myeloid leukemia (CML). *Best Pract Res Clin Haematol* 2009; 22(3):295-302
67. Castagnetti F, Di Raimondo F, DeVivo A et al (2017) A population-based study of chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib in first line. *Am J Hematol* 92:82-87
68. Pfirrmann M, Baccarani M, Saussele S, Guilhot J, et al. (2016) Prognosis of long-term survival considering disease-specific death in patients with chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 30:48-56
69. Hasford J, Baccarani M, Hoffmann V, Guilhot J, et al (2011) Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score. *Blood* 118:686-692
70. Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, Tura S, et al. (1984) Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. *Blood* 63(4):789-799
71. Carella AM, Lerma E. Durable responses in chronic myeloid leukemia patients maintained with lower doses of imatinib mesylate after achieving molecular remission. *Ann Hematol* 2007; 86:303-12
72. Tong WG, Kantarjian H, O'Brien S, et al. Imatinib front-line therapy is safe and effective in patients with chronic myelogenous leukemia and pre-existing liver and/or renal dysfunction. *Cancer* 2010; 116:3152-9

73. Kobayashi S, Kimura F, Kobayashi A, et al. Efficacy of low-dose imatinib in chronic-phase chronic myelogenous leukemia patients. *Ann Hematol* 2009; 88:311-5
74. Palandri F, Iacobucci I, Soverini S, Castagnetti F, et al. Treatment of Philadelphia-positive chronic myeloid leukemia with imatinib: importance of a stable molecular response. *Clin Cancer Res.* 2009 Feb1;15(3):1059-63
75. Lin HX, Sjaarda J, Dyck J, et al. Gender and BCR-ABL transcript type are correlated with molecular response to imatinib treatment in patients with chronic myeloid leukemia. *Eur J Hematolog* 2016; 96:360-06
76. Pfirrmann M, Evtimova D, Saussele S, et al. No influence of BCR-ABL1 transcript types e13a2 and e14a2 on long-term survival: results in 1494 patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib. *J Cancer Res Clin Oncol* 2017; 143:843-50
77. Al-Achkar W, Moassass F, Youssef N, Wafa A. Correlation of p210 BCR-ABL transcript variants with clinical, parameters and disease outcome in 45 chronic myeloid patients. *J BUON* 2016; 21 444-9
78. Sharma P, Kumar L, Mohanty S, Kochupillai V. Response to imatinib mesylate in chronic myeloid leukemia patients with variant BCR-ABL fusion transcripts. *Ann Hematol* 2010; 89:241-7
79. Adler R, Viehmann S, Kuhlisch E et al. Correlation of BCR/ABL transcript variants with patients characteristics in childhood chronic myeloid leukaemia. *Eur J Haematol* 2009;82:112-118
80. Deb P, Chakrabarti P, Chakrabarty S, et al. Incidence of BCR-ABL transcript variants in patients with chronic myeloid leukemia: Their correlation with presenting features, risk scores and response to treatment with imatinib mesylate. *Indian J Med Paediatr Oncol* 2014;35:26-30
81. Bennour A, Ouahchi I, Achour B et al. Analysis of the clinicohematological relevance of the breakpoint location within M-BCR in chronic myeloid leukemia. *Med Oncol* 2013;30:348-354
82. Todoric-Zivanovic B, Strnad M, Stamatovic D et al. Frequency of BCR-ABL fusion transcripts in Serbian patients with chronic myeloid leukemia. *J BUON* 2011;16:104-107.
83. Burak Uz, Yahya Buyukasik, Hilmi Atay, Engin Kelkitli, et al. EUTOS CML prognostic scoring system predicts ELN-based 'event-free survival' better than Euro/Hasford and Sokal systems in CML patients receiving front-line imatinib mesylate. *Hematology* 2013 Sep;18(5):247-52
84. Sara Redaelli et al. Three novel patient-derived BCR/ABL mutants show different sensitivity to second and third generation tyrosine kinase inhibitors *Am. J. Hematol.* 2012; 87:E125-E128

85. Feng G, Wang J, Jiang Y, Li Y, Ding M, et al. Clinical significance of Sokal, Hasford and EUTOS prognostic scoring systems in chronic myeloid leukemia. *Chinese journal of Hematology*. 2014 Aug;35(8):743-6
86. Huang J, Wang L, Chen L, Qun H, et al. Changing Treatment May Affect the Predictive Ability of European Treatment Outcome Study Scoring for the Prognosis of Patients with Chronic Myeloid Leukemia. *Turk J Haematol*. 2017 Ma 1;34(1);10-15
87. Yamamoto M, Ishibashi D, Nakajima Y, Tachibana T, et al. European Treatment and Outcome Study score does not predict imatinib treatment response and outcome in chronic myeloid leukemia patients. *Cancer Sci*. 2014 Jan;105(1):105-9
88. Dybko J, Jazwiec B, Haus O, et al. Hasford Score is Correlated with 18 Month Molecular Response for Chronic Myeloid Leukemia Patients Treated with Second Generation Tyrosine Kinase Inhibitors and It may be Useful to Differentiate Low and Intermediate Risk Patients: A Single Institution Experience. *Blood* 126(23):5163-5163
89. Sunita Chhikara, Sudha Sazawal, Kanwaljeet Singh, Rekha Chaubey, et al. Comparative analysis of the Sokal, Euro and European Treatment and Outcome Study score in prognostication of Indian chronic myeloid leukemia-chronic phase patients on imatinib. *South Asian J Cancer*. 2018 Oct-Dec; 7(4): 258-262
90. Castagnetti F, Gugliotta G, Breccia M, Stagno F, et al. The Use of EUTOS Long-Term Survival Score Instead of Sokal Score Is Strongly Advised in Elderly Chronic Myeloid Leukemia Patients. *Blood* 2018, 132 (Supplement 1):44
91. Sandip Ganguly, et al. Performance of Sokal and Eutos Scores for Predicting Cytogenetic and Molecular Response in Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia-Chronic Phase Patients on Imatinib. *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion*. March 2016; 33(1)
92. Neha Chopra Narang, Mrinalini Kotru, Meera Sikka, Usha Rusia. Comparison of the applicability of Hasford score and European Treatment and Outcome Study score in Indian patients with chronic phase chronic myeloid leukemia on imatinib therapy. *South Asian J Cancer*. 2017 Jul-Sep; 6(3):117
93. Hasford J, Baccarani M, Hoffman V, et al. Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score. *Blood*. 2011;118:686–92.
94. Jabbour E, Cortes J, Nazha A, et al. EUTOS score is not predictive for survival and outcome in patients with early chronic phase chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors: a single institution experience. *Blood*. 2012;119:4524–6.
95. Dybko J, Medras E, Haus O, Jazwiec B, et al.. The Hasford Score Correlates with the Long-Term Molecular Response to Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia Patients and May be Useful for Differentiating Low and Intermediate Risk Patients: A Single Institution Experience. *Blood* 2014; 124(21): 3152

96. Martin D, Ibrahim AR, Goldman JM, et al. European Treatment and Outcome Study (EUTOS) score for chronic myeloid leukemia still requires more confirmation. *J Clin Oncol*. 2011;29:3944–5.
97. Breccia M, Finsinger P, Loglisci G, et al. The EUTOS score identifies chronic myeloid leukemia patients with poor prognosis treated with imatinib first or second line. *Leuk Res*. 2012;36:e209–10.
98. Pagnano KB, Lorand-Metze I, Miranda EC, et al. EUTOS score is predictive of event-free survival, but not for progressive-free and overall survival in patients with early chronic phase chronic myeloid leukemia treated with imatinib: a single institute experience. *Blood*. 2012;120 (ASH abstract no. 1681)
99. Than H, Kuan LY, Seow CH, et al. The EUTOS score is highly predictive for clinical outcome and survival in Asian patients with early chronic phase chronic myeloid leukemia treated with imatinib. *Blood*. 2012;120 (ASH abstract no. 3758)
100. Tiribelli M, Bonifacio M, Calistri E, et al. EUTOS score predicts long-term outcome but not optimal response to imatinib in patients with chronic myeloid leukemia. *Leuk Res*. 2013;37:1457–60.
101. Hoffmann VS, Baccarani M, Lindorfer D, et al. The EUTOS prognostic score: review and validation in 1288 patients with CML treated frontline with imatinib. *Leukemia*. 2013;27:2016–22.
102. Hasford J, Pffirmann M, Hehlmann R, Allan NC, et al. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. Writing Committee for Collaborative CML Prognostic Factor Project Group. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90:850-58
103. Goldman JM. Treatment strategies for CML. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2009;22:303-13
104. Hoffmann V, Baccarani M, Hasford J, Guilhot J, et al. The EUTOS CML score aims to support clinical decision-making. *Blood*. 2012;119:2966-67
105. Pffirmann M, Clark RE, Prejzner W, Lauseker M, et al. The EUTOS long-term survival (ELTS) score is superior to the Sokal score for predicting survival in chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2020; 34(8): 2138-2149.
106. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2020; 34(4):966-984.
107. Pffirmann M, Lauseker M, Hoffmann VS, Hasford J. Prognostic scores for patients with chronic myeloid leukemia under particular consideration of competing causes of death. *Ann Hematol*. 2015;94:S209–18
108. Hoffmann VS, Baccarani M, Hasford J, Castagnetti F, et al. Treatment and outcome of 2904 CML patients from the EUTOS population-based registry. *Leukemia*. 2017;31:593–601.

109. Geelen IGP, Sandin F, Thielen N, Janssen J, et al. Validation of the EUTOS long-term survival score in a recent independent cohort of “real world” CML patients. *Leukemia*. 2018;32:2299–303
110. Yang X, Bai Y, Shi M, Zhang W, et al. Validation of the EUTOS long-term survival score in Chinese chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib: a multicenter real-world study. *Cancer Manag Res*. 2020;12:1293–301
111. Claudiani S, Apperley JF. The argument for using imatinib in CML. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2018;2018:161–7. doi: 10.1182/asheducation-2018.1.161
112. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*. 2013;122:872-84
113. Hehlmann R, Lauseker M, Sausele S, Pfirrmann M, et al. Assessment of imatinib as first-line treatment of chronic myeloid leukemia: 10-year survival results of the randomized CML study IV and impact of non-CML determinants. *Leukemia* 2017, 31(11), 2398-2406
114. Lauseker M, Bachl K, Turkina A, Faber E, et al. Prognosis of patients with chronic myeloid leukemia presenting in advanced phase is defined mainly by blast count, but also by age, chromosomal aberrations and haemoglobin. *Am J Hematol*. 2019;94:1236-43
115. Molica M, Colafigli G, Scalzulli E, Alunni Fegatelli D, et al. Ten-year outcome of chronic-phase chronic myeloid leukaemia patients treated with imatinib in real life. *Ann Hematol*. 2019;98:1891-904
116. Pfirrmann M, Baccarani M, Saussele S, Guilhot J, et al. Prognosis of long-term survival considering disease-specific death in patients with chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2016;30:48-56
117. Deininger M., O'Brien S.G., Guilhot F. et al. International randomized study of interferon and STI571 (IRIS) 8-year follow-up: sustained survival and low risk for progression or events in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CmL-CP) treated with IM. *Blood* 2009; 114 (abstract 1126).
118. Jorge E. Cortes, Giuseppe Saglio, Hagop M. Kantarjian, Baccarani michele, et al. Final 5-year study result of DASISION: The Dasatinib versus Imatinib study in Treatment-Naive chronic myeloid leukemia patients trial. *J Clin Oncol*. 2016 Jul 10;34(10): 2333-2340
119. Hochhaus A., Masszi T., Giles F.J., Radich J.P., et al. Treatment-free remission following frontline nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: results from the ENESTfreedom study. *Leukemia*. 2017 Jul;31(7): 1525-1531
120. Eliza Głodkowska-Mrówka, Tomasz Stokłosa. Terapia przewlekłej białaczki szpikowej – terażniejszość i wyzwania na przyszłość. *Acta Haematologica Polonica* 43(3):249-257

121. Neves H, Ramos C, da Silva MG, Parreira A et al. The Nuclear Topography of ABL, BCR, PML, and RAR Genes: Evidence for Gene Proximity in Specific Phases of the Cell Cycle and Stages of Hematopoietic Differentiation. *Blood*, March 1999; 93(4): 1197-207
122. Saglio G, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*, 2010; 362(24): 2251–9.

ZGODA KOMISJI BIOETYCZNEJ



UNIwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Komisja Bioetyczna przy Uniwersytecie Medycznym
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Collegium Maius
ul. Fredry 10
61-701 Poznań

tel. (+48 61) 854 62 51, 854 60 60
fax. (+48 61) 854 61 07
www.bioetyka.ump.edu.pl

Uchwała nr 77/16

Na podstawie przepisów Ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarzy i lekarzy dentysty (Dz. U. 2011, Nr 277, poz. 1634 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych (Dz. U. Nr 47, poz. 480); Ustawy z dnia 6 września 2001r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. 2008 Nr 45, poz. 271 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. 2004 nr 101, poz. 1034 z późn. zm.); Rozporządzenia Ministra Finansów z dnia 18 maja 2005r. zmieniające rozporządzenie w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej badacza i sponsora (Dz. U. Nr 101, poz. 845); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie sposobu prowadzenia badań klinicznych z udziałem małoletnich (Dz. U. 2004 Nr 104, poz. 1108); Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2004r. w sprawie zgłaszania niespodziewanego ciężkiego niepożądanego działania produktu leczniczego (Dz. U. Nr 104, poz. 1107); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 15 listopada 2010 r. w sprawie wzorów wniosków przedkładanych w związku z badaniem klinicznym, wysokości opłat za złożenie wniosków oraz sprawozdania końcowego z wykonania badania klinicznego (Dz. U. 2010r. nr 222 poz. 1453, z późn. zm.); Ustawy z dnia 20 maja 2010 r. o wyrobach medycznych (Dz. U. 2010r. nr 107 poz. 679, z późn. zm.); Rozporządzenie Ministra Finansów z dnia 6 października 2010 r. w sprawie obowiązkowego ubezpieczenia odpowiedzialności cywilnej sponsora i badacza klinicznego w związku z prowadzeniem badania klinicznego wyrobów (Dz. U. 2010, Nr 194 poz. 1290); Ustawa z dnia 18 marca 2011 r. o Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (Dz. U. 2011 nr 82, poz. 431); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012r. w sprawie Dobrej Praktyki Klinicznej (Dz. U. 2012, poz. 489); Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012r. w sprawie wzorów dokumentów przedkładanych w związku z badaniem klinicznym produktu leczniczego oraz w sprawie wysokości i sposobu uiszczania opłat za złożenie wniosku o rozpoczęcie badania klinicznego (Dz. U. 2012, Nr 0 poz. 491); w oparciu o Deklarację Helsińską - Zasady Etycznego Postępowania w Eksperymentach Medycznym z Udziałem Ludzi oraz przepisy ICH GCP.

Komisja Bioetyczna, na posiedzeniu w dniu 14 stycznia 2016r.

rozpatrzyła wniosek dotyczący prowadzenia badań naukowych.

Kierownik projektu:

prof. dr hab. Krzysztof Lewandowski

Miejsce prowadzenia badań:

**Klinika Hematologii UM w Poznaniu we współpracy z Oddziałem
Hematologii i Poradni Hematologicznej Szpitala Wojewódzkiego SP ZOZ
w Zielonej Górze, ul. Żyty 26**

Główny badacz: lek. Krzysztof Myśliwiec

Temat badań:

**„Ocena przebiegu klinicznego przewlekłej białaczki szpikowej u chorych
leczonych imatinibem w pierwszej linii terapii- analiza jednoośrodkowa”.**

Komisja wydała uchwałę o pozytywnym zaopiniowaniu tego wniosku

Przewodniczący Komisji

prof. dr hab. med. Paweł Chęciński