

Molecule noi în hematologie incluse în Programul Național

NEW MOLECULES IN HEMATOLOGY INCLUDED IN THE NATIONAL PROGRAM

Prof. Dr. Ana Maria Vlădăreanu, Dr. Elena Andruș, Dr. Horia Bumbea, Dr. Minodora Onisâi

Clinica Hematologie, Spitalul Universitar de Urgență, București

REZUMAT

Epoca modernă a tratamentului chimioterapic pentru afecțiunile maligne a început după observația din timpul celui de-al Doilea Război Mondial că expunerea la iverită a dus la hipoplazia măduvei osoase și a ganglionilor limfatici. Utilizarea clinică a azotiperitei (clormetina) a fost inițiată de Gilman, la Yale, în anii '40, pentru tratamentul limfomului. Tot în anii '40, la Harvard, Farber a indus pentru prima dată remisiunea leucemiei la copil, utilizând aminopterina, un antagonist al folatului. În 1955, chimioterapia a fost utilizată pentru prima dată în tratamentul unei tumori solide – carcinomul trofoblastic de sarcină. Dezvoltarea ulterioară a regimurilor cu mai multe medicamente asociate pentru copii cu leucemie acută sau boala Hodgkin în anii '60 a demonstrat posibilitatea vindecării prin chimioterapie a unui procent important de pacienți cu anumite afecțiuni chimioresponsive.

În prezent, se încearcă terapii cât mai țintite în lupta împotriva cancerului, permițând creșterea duratei de supraviețuire fără boală și antrenând un procent tot mai ridicat de vindecări.

Pe lângă medicamentele chimioterapice deja cunoscute și larg utilizate (anticorpi monoclonali), au intrat recent în lista Programului Național de Hemato-Oncologie, molecule noi, cu valoare terapeutică ridicată.

Prezentarea face o scurtă trecere în revistă a moleculelor nou aprobate în Programul Național de Hematologie – de la anticorpi monoclonali (Ofatumumab), la agenți demetilanti (Decitabina) și agoniști ai receptorilor de trombopoietină (Romiplostim).

Cuvinte cheie: molecule noi, anticorpi monoclonali, Program Național Hemato-Oncologie

INTRODUCERE

Agenții chimioterapici cunoscuți și sub denumirile de agenți oncostatici, medicamente antineoplazice, antitumorale, citotoxice sau citostatice, sunt substanțe capabile să amelioreze starea clinică, să prelungească durata de supraviețuire și uneori să producă vindecarea bolnavilor cu afecțiuni

neoplazice. Chimioterapia, cu disponibilul actual de medicamente, poate aduce vindecare în câteva boli maligne generalizate: leucemia acută limfoblastică la copii, limfom Burkitt, coriocarcinom, boala Hodgkin, limfoame nonhodgkiniene, cancer testicular, sarcom Ewing. Rezultate bune (peste 50%) se obțin în leucemia acută a adultului, leucemiile cronice,

cancerul de sân, neuroblastomul etc.

Asocierile de chimioterapice antineoplazice sunt de multe ori mai avantajoase decât medicația unică. Asocierea de medicamente citotoxice cu mecanisme diferite de acțiune și cu toxicitate diferită față de celulele țintă, face posibilă distrugerea unui număr mai mare de celule canceroase, micșorează probabilitatea

Adresa de corespondență:

Prof. Dr. Ana Maria Vlădăreanu, Clinica Hematologie, Spitalul Universitar de Urgență, Splaiul Independenței nr. 169, București

selecționării de clone mutante rezistente, deci favorizează vindecarea și scade riscul reacțiilor toxice la nivelul organismului.

Țesuturile normale, cu proliferare rapidă – măduva hematopoietică, sistemul limfatic, epiteliul tractului digestiv, foliculii piloși, epiteliul germinativ al gonadelor, structurile embrionare – sunt expuse în mod deosebit la acțiunea citotoxică a agenților oncostatici. De aici multitudinea și severitatea reacțiilor adverse. Pentru majoritatea chimioterapicelor folosite în bolile hematologice, principalul efect limitativ în folosirea dozelor mari este acțiunea supresivă asupra măduvei hematogene, cu leucopenie, trombocitopenie și mai puțin anemie (excepție fac bleomicina și asparaginaza).

Noile terapii – *terapia biologică, imunoterapia, terapia genică* – încep să se impună în tratamentul afecțiunilor maligne hematologice sau nonhematologice. Scopul major al terapiei biologice este manipularea răspunsului imun al gazdei. Introducerea anticorpilor monoclonali în terapia bolilor hematologice a adus mari speranțe în lupta împotriva cancerului. Anticorpilor împotriva antigenelor tumorale au fost conjugați cu diferite medicamente, radioizotopi sau *toxine* și administrați pacienților. Terapia genică promite să revoluționeze medicina prin tratarea cauzei bolii și mai puțin a simptomelor. Leucemia mieloidă cronică este prima boală neoplazică umană în care s-a descris o

anomalie cromozomială constantă și caracteristică (cromozomul Philadelphia), boală care acum beneficiază de tratament modern, ținut la nivel molecular, cu inhibitori de tirozinkinază.

PROGRAMUL NAȚIONAL DE HEMATO-ONCOLOGIE

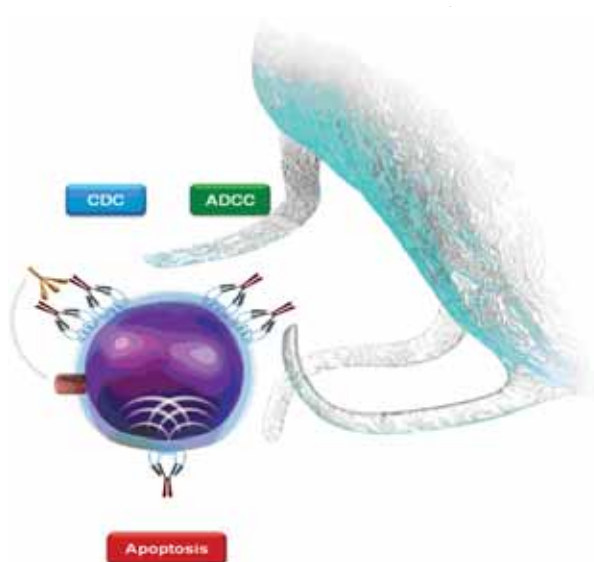
Medicația pacientului neoplazic este acordată gratuit prin Programul Național de Hemato-Oncologie. Există mai multe modalități de obținere a medicației: cu aprobarea Comisiei Naționale (întrunire lunară), cu aprobarea Comisiei Județene (întrunire săptămânală), prin intermediul farmaciilor cu circuit închis sau deschis (rețetă gratuită eliberată de medicul specialist).

Noile molecule utilizate în tratamentul afecțiunilor hematologice deja intrate în uz includ mai multe categorii de medicamente: anticorpi monoclonali (Rituximab – folosit în tratamentul limfoamelor maligne nonhodgkiniene sau leucemia limfatică cronică; Alemtuzumab – momentan ieșit din lista de aprobări), inhibitori de proteazomi (Bortezomib – tratamentul mielomului multiplu), inhibitori de tirozinkinază de toate generațiile (Imatinib, Dasatinib, Nilotinib – folosiți în tratamentul leucemiei granulocitare cronice).

Rituximab (Mabthera) este un anticorp monoclonal anti-CD20 (marker de suprafață al limfocitului B) indicat în tratamentul limfoamelor maligne nonhodgkiniene CD20+ (1,2,3) și în leucemia limfocitară cronică (4),

utilizat cu aprobare CNAS, gratuit prin programul național. Aceste boli sunt proliferări maligne ale limfocitului B, cu agresivitate variabilă, de la indolent (limfoame cu celulă mică B) la extrem de agresiv (limfoame cu celulă mare B, limfoame de manta). Manifestările clinice mai frecvente includ adenopatii, hepatosplenomegalie, simptomatologie de tip B (febră, scădere ponderală, transpirații nocturne), iar paraclinic prezintă leucocitoză cu limfocitoză, anemie, trombocitopenie. Rituximab se administrează injectabil numai în cadru intraspitalicesc, intravenos (perfuzie de 4-6 ore), la 21 sau 28 zile, urmată de chimioterapie, de regulă pentru 8 cure. (5-9)

Bortezomib este un agent terapeutic extem de utilizat în tratamentul mielomului multiplu, discrazie plasmocitară malignă, caracterizată prin una sau mai multe din următoarele: hipergammaglobulinemie monoclonală, anemie, leziuni litice osoase, hipercalcemie (prin distrucție osoasă), insuficiență renală. (10) Bortezomib face parte din clasa inhibitorilor de proteazomi, structuri care reglează degradarea intracelulară a proteinelor. (11) Acesta inhibă degradarea proteinelor implicate în proliferarea și supraviețuirea celulară și astfel, scade moleculele de semnalizare critice pentru interacțiunea celulelor maligne (mielomatoase) cu micromediul medular, inducând inhibiție de creștere și apoptoză. (12) Se administrează injectabil



- Complement-dependent cytotoxicity (CDC) (1-3)
- Antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) (1-3)
- Programmed cell death (apoptosis) (1-3)
- Antibody-dependent cellular phagocytosis (ADCP)

¹Bello C, Sotomayor EM. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2007; 2007:233-242

²Glennie et al. Mol Immunol. 2007; 44(16):3823-3837

³Jazirehi AR, Bonavida B. Oncogene. 2005; 24(13):2121-2143

FIGURA 1. Anticorpii monoclonali anti-CD20: mecanisme de acțiune propuse

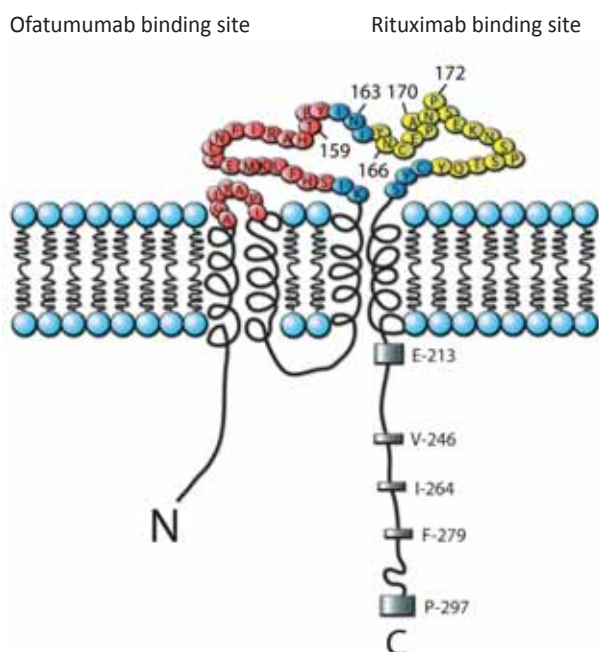
intraspitalicesc (i.v./s.c.), de obicei în asociere cu Dexametazona (și eventual alte chimioterapice), de regulă în zilele 1, 4, 8, 11, în cicluri de 21 de zile. (13-15)

Pe lângă aceste molecule cu aprobare CNAS deja larg utilizate în practica clinică, în Programul Național Hemato-Oncologic au intrat relativ recent și alte medicamente

aplicate cu rezultate bune în tratamentul leucemiei limfocite cronice (Ofatumumab), tratamentul leucemiilor acute (Clofarabina, Nelarabina, Decitabina) și al mielofibrozei idiopatice (Ruxolitinib).

Ofatumumab (Arzerra) – anticorp monoclonal anti CD20 este acum folosit la pacienții cu leucemie

limfocitară cronică refractari la fludarabină și alemtuzumab, cu vârsta peste 18 ani. (16) Ofatumumab trebuie administrat numai sub supravegherea unui medic specializat în administrarea terapiei oncologice și în spitale dotate cu echipamente de resuscitare. Necesită premedicație pentru prevenția eventualelor reacții



*Human CD20 mAb that binds to membrane-proximal epitope encompassing small and large loops of CD20 (1-2)

* Potent lysis of B cells (1-4)

- Effective ADCC
- More rapid and potent in vitro complement dependent cytotoxicity (CDC) versus rituximab
- Effective CDC in cells with low CD20 expression, including in CLL cells

¹Teeling et al. J Immunol 2006;177:362;

²Teeling et al. Blood 2004;104:1793;

³Beum et al. J Immunol 2008;181:822-832;

⁴Pawluczkwyc et al. J Immunol 2009;183:749-58. 5. Coiffier et al. Blood 2008; 111:1094

FIGURA 2. Ofatumumab: caracteristici (1-4)

adverse: cu 30 de minute – două ore înainte de administrarea perfuziei se vor administra corticosteroizi și antihistaminice. Inițial se administrează în 8 perfuzii consecutive săptămânale, urmate la interval de 4-5 săptămâni de 4 perfuzii lunare consecutive (la fiecare 4 săptămâni). În cazul apariției reacțiilor adverse ușoare sau moderate, perfuzia trebuie întreruptă și reîncepută cu o viteză egală cu jumătate din cea de la momentul întreruperii, după ce starea pacientului este stabilizată. Dacă însă reacția adversă este severă, perfuzia se întrerupe și se administrează tratament simptomatic; perfuzia va fi reinițiată numai după ce starea pacientului este stabilă, cu ritm de 12 ml/oră.

Deoarece Ofatumumab se leagă de toate limfocitele CD20 pozitive (maligne și non-maligne), hemoleucograma completă și numărătoarea trombocitelor se vor efectua periodic în timpul tratamentului și mai frecvent la pacienții care dezvoltă citopenii. Este recomandată acordarea unei atenții deosebite în cazul pacienților care prezintă factori de risc pentru apariția sindromului de liză tumorală (masa tumorală mare, concentrații crescute de celule circulante $\geq 25.000/\text{mm}^3$), hipovolemie, insuficiență renală, concentrații crescute ale acidului uric înainte de tratament și concentrații crescute ale lactatdehidrogenazei). Diagnosticul de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) trebuie avut în vedere la orice pacient tratat cu Ofatumumab care raportează apariția de

novo sau modificarea semnelor și simptomelor neurologice preexistente.

Toți pacienții trebuie să fie testați pentru hepatita B prin determinarea AgHBs și a anticorpilor anti-HBc înainte de inițierea tratamentului cu Ofatumumab. La pacienții la care s-a reactivat hepatita B în timpul tratamentului cu ofatumumab, se va sista administrarea și se va aplica tratament specific. Începerea administrării la pacienții fără semne de reactivare ale hepatitei B trebuie discutată cu medici cu experiență în monitorizarea hepatitei B. (17)

Evaluarea eficacității terapeutice se face prin aprecierea evoluției componentelor criteriilor de răspuns, conform Ghidurilor pentru leucemie limfatică cronică ale *National Cancer Institute Working Group* (NCIWG) – îmbunătățiri asociate simptomelor constituționale, limfadenopatiei, organomegaliei sau citopeniei.

MOLECULE NOU APROBATE ÎN TRATAMENTUL LEUCEMIILOR ACUTE

Decitabina (Dacogen) – agent inhibitor de histon-deacetilaze – este indicată la pacienți adulți cu vârsta de 65 de ani și peste, nou diagnosticați cu leucemie acută mieloidă (LAM *de novo*) sau secundară, în conformitate cu clasificarea Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), care nu sunt candidați pentru chimioterapia standard de inducție, fără comorbidități cardiace (insuficiență cardiacă congestivă severă

sau boală cardiacă instabilă clinic). (18,19)

Leucemia acută mieloblastică este o formă acută de neoplazie hematologică, caracterizată prin blocaj în maturația normală a celulelor hematopoietice și proliferare necontrolată a mieloblaștilor (celule maligne). Măduva hematogenă este infiltrată rapid de mieloblaști, iar hematopoieza normală este suprimată, rezultând astfel anemie, trombocitopenie, neutropenie. Chimioterapia standard de inducție este reprezentată de protocolul „7+3”: Citarabină pentru 7 zile în perfuzie intravenoasă continuu plus antraciclină pentru 3 zile.

Decitabina se administrează în doză de $20 \text{ mg}/\text{m}^2$, în perfuzie intravenoasă cu durată de o oră, cu repetare zilnică timp de 5 zile consecutive; doza totală per ciclu de tratament nu trebuie să depășească $100 \text{ mg}/\text{m}^2$. Ciclul trebuie repetat odată la 4 săptămâni, în funcție de răspunsul clinic al pacientului și de toxicitatea observată. Se recomandă ca pacienții să urmeze minimum 4 cicluri de tratament. Cu toate acestea, pentru obținerea unei remisiuni complete sau parțiale pot fi necesare mai mult de 4 cicluri. Tratamentul poate fi continuat atâta timp cât pacientul are un răspuns, continuă să beneficieze sau prezintă boală stabilă (în absența progresiei evidente). Mielosupresia și reacțiile adverse corelate cu mielosupresia (trombocitopenia, anemia, neutropenia și neutropenia febrilă) impun amânarea tratamentului cu Decitabină și reluarea acestuia după stabilizarea reacțiilor adverse.

Răspunsul la terapia de inducție este monitorizat prin examinarea clinică, hemograme și medulograme repetate. În timpul aplaziei postchimioterapie de inducție, efectuarea unui aspirat medular este utilă pentru a monitoriza răspunsul medular timpuriu sau persistența celulelor blastice. Parametrii de urmărit pentru evaluarea remisiunii complete sunt celularitatea medulară normală cu un procent de blaști < 5%, iar din punct de vedere morfologic – hematopoieză normală. În cazul în care după 4 cicluri de tratament, valorile hematologice ale pacientului (de exemplu, numărul de trombocite sau numărul absolut de neutrofile) nu revin la valori preterapeutice sau dacă apare progresia bolii (numărul celulelor blastice periferice este în creștere sau valorile celulelor blastice medulare se deteriorează), se poate considera că pacientul nu răspunde la tratament și trebuie avute în vedere opțiuni terapeutice alternative la decitabină. (20)

Clofarabina (Evoltra) este acum aprobată în România în tratamentul leucemiei acute limfoblastice (LAL) la copii și adolescenți cu vârste ≤ 21 de ani la momentul diagnosticului inițial, care au suferit o recidivă sau care sunt refractari la tratament, după primirea a cel puțin două regimuri anterioare și pentru care nu există o altă opțiune terapeutică despre care se anticipează că va genera un răspuns durabil. (21,22) Leucemia acută limfoblastică are patogeneză asemănătoare cu leucemia acută mieloblastică, însă

celula malignă este limfoblastul. Incidența LAL este bimodală, primul vârf în copilărie (2-5 ani), al doilea vârf de incidență fiind la vârstnici.

Antimetabolit purinic, Clofarabina se administrează în doză de 52 mg/m², în perfuzie intravenoasă timp de două ore zilnic, 5 zile consecutiv, ciclurile repetându-se la 2-6 săptămâni. (23)

Hemoleucograma completă și numărătoarea plachetelor trebuie să fie efectuate la intervale regulate, mai frecvent la pacienții care dezvoltă episoade de citopenie. Funcțiile renală și hepatică trebuie evaluate înainte de tratament, în timpul tratamentului activ și după tratament. Tratamentul cu clofarabină trebuie întrerupt imediat în cazul în care se observă o creștere marcată a valorii creatininei sau bilirubinei. Statusul funcției respiratorii, tensiunea arterială, echilibrul fluidelor și greutatea corporală se monitorizează pe întreaga durată a perioadei de administrare de 5 zile a clofarabinei, precum și imediat după încheierea ei.

La pacienții la care nu apare o ameliorare hematologică și/sau clinică după două cicluri de tratament, beneficiile și riscurile potențiale asociate cu continuarea tratamentului trebuie evaluate de medicul curant. Criteriile de excludere din tratament cuprind: pacienții cu insuficiență renală severă sau insuficiență hepatică severă, femeile care alăptează sau orice pacient care prezintă toxicitate severă care nu se remite în decurs de 14 zile ori un efect toxic invalidant sau care pune viața în pericol.

Nelarabina (Atriance) este un analog purinic indicat în leucemia limfoblastică acută cu celule T (LLA-T) și limfom limfoblastic cu celule T (LL-T), la pacienții care nu au răspuns sau au suferit o recădere în urma tratamentului cu cel puțin două linii de chimioterapie. (24) Doza recomandată de Nelarabină la adulți este de 1.500 mg/m², administrată în perfuzie intravenoasă în decurs de peste două ore, în zilele 1, 3 și 5, repetându-se la intervale de 21 de zile. Pentru copii și adolescenți (cu vârsta mai mică de 21 de ani) doza este mai redusă, 650 mg/m² administrată intravenos în decurs de peste o oră, timp de 5 zile consecutiv, repetându-se la intervale de 21 de zile. Dintre reacțiile adverse cele mai importante reținem toxicitatea neurologică. Tratamentul trebuie întrerupt în caz de evenimente adverse neurologice de grad 2 sau mai mare. Eficiența terapiei se evaluează până la apariția unui răspuns complet (numărul de blaști la nivel medular ≤ 5%, fără alte semne de boală nou apărută, iar numărul de celule din sângele periferic s-a refăcut complet) sau până la apariția unui răspuns complet cu sau fără recuperare hematologică.

PURPURA TROMBOCITOPENICĂ IMUNĂ ȘI AGONIȘTII DE TROMBOPOIETINĂ

Romiplostim (N-Plate) este un analog de trombopoietină (hormon ce reglează producția plachetară), utilizat ca tratament de linia a doua la pacienții adulți cu purpură trombocitopenică imună (idiopatică) cronică (PTI) splenectomizați, care sunt

refractari la alte tratamente (de exemplu corticosteroizi, imunoglobuline), precum și la pacienții adulți cu PTI la care splenectomia este contraindicată. (25) Este ușor de administrat, o dată pe săptămână ca injecție subcutanată. Doza inițială de Romiplostim este de 1 μg/kg, în funcție de greutatea corporală actuală a pacientului, putându-se crește în dinamică până la 10 μg/kg. Ca urmare a variabilității interindividuale a răspunsului plachetar, la unii pacienți numărul de trombocite poate scădea brusc sub 50.000/mm³ după scăderea dozei sau întreruperea tratamentului. În aceste cazuri, dacă este indicat clinic, pot fi luate în considerare valori limită mai mari ale numărului de trombocite pentru scăderea dozei (200.000/mm³) și întreruperea tratamentului (400.000/mm³), conform raționamentului clinic.

Romiplostim se întrerupe în cazul prezenței insuficienței hepatice sau în cazul în care se pierde răspunsul la tratamentul administrat corect, în intervalul de doze recomandate (după patru săptămâni de tratament cu doza maximă săptămânală de 10 μg/kg Romiplostim, dacă numărul trombocitelor nu

crește la o valoare suficientă pentru a evita hemoragiile semnificative din punct de vedere clinic).

RUXOLITINIB – INHIBITOR AL KINAZEI JAK ÎN MIELOFIBROZA PRIMARĂ ȘI SECUNDARĂ

Ruxolitinib (Jakavi) este disponibil acum pentru tratamentul splenomegaliei sau al simptomelor asociate bolii la pacienți adulți cu mielofibroză primară (cunoscută și sub denumirea de mielofibroză idiopatică cronică) sau mielofibroză post-policitemie vera sau post-trombocitemie esențială. Ruxolitinib este un inhibitor selectiv al JAK kinazelor – JAK1 și JAK2 – care mediază semnalizarea unui număr de citokine și factori de creștere (importanți în hematopoieză și funcția sistemului imun). (26)

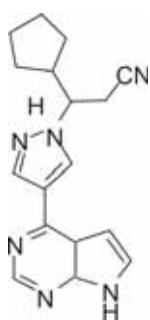
Mielofibroza este o neoplazie mieloproliferativă cronică asociată cu dereglarea semnalizării JAK1 și JAK2 prin niveluri ridicate de citokine circulante care activează calea JAK-STAT, mutațiile tip „gain-of-function“, cum este JAK2V617F și anularea mecanismelor de reglare negativă. Pacienții cu

mielofibroză prezintă o semnalizare JAK dereglată, indiferent de prezența mutației JAK2V617F. Ruxolitinib inhibă semnalizarea JAK-STAT și proliferarea celulară.

Mielofibroza este o neoplazie mieloproliferativă cronică asociată cu dereglarea semnalizării JAK1 și JAK2 prin niveluri ridicate de citokine circulante care activează calea JAK-STAT, mutațiile tip „gain-of-function“, cum este JAK2V617F și anularea mecanismelor de reglare negativă. Pacienții cu mielofibroză prezintă o semnalizare JAK dereglată indiferent de prezența mutației JAK2V617F. Ruxolitinib inhibă semnalizarea JAK-STAT și proliferarea celulară. (27-29)

Înainte de inițierea tratamentului cu Jakavi, trebuie efectuată o hemogramă completă, inclusiv formula leucocitară. Hemograma completă cu numărarea separată a leucocitelor trebuie monitorizate la fiecare 2-4 săptămâni până la stabilizarea dozelor de Jakavi, apoi conform indicațiilor clinice. Doza recomandată de Ruxolitinib este variabilă, în funcție de numărul de trombocite: dacă numărul de trombocite este cuprins între 100.000 și 200.000/mm³ se vor administra 15 mg x 2/zi; dacă trombocitele depășesc 200.000/mm³ – 20 mg x 2/zi, iar dacă trombocitele sunt între 50.000/mm³ și <100.000/mm³ – 5 mg x 2/zi. În caz de trombocitopenie severă (sub 50.000/mm³) sau număr absolut de neutrofile sub 500/mm³ se

TABELUL 1. INCB18424 - Ruxolitinib – inhibitor de JAK 1 și 2



Enzyme	IC ₅₀ mean ± SD (nM), at 1 mM ATP ¹	Ruxolitinib demonstrated > 100-fold selectivity against a broad panel of kinases
JAK1	3.3 ± 1.2	
JAK2	2.8 ± 1.2	
JAK3	428 ± 243	
TYK2	19 ± 3.2	
Ba/F3-EpoR-JAK^{V617F} cell proliferation assay¹		pJAK2/pSTAT5/pERK (Ba/F3-JAK2^{V617F} cells)¹
IC ₅₀	127 ± 17 nM (mean ± SD)	128-320 nM

Quintás-Cardama et al. *Blood* 2010; 115:319-17.

oprește tratamentul cu Jakavi. Dacă însă după 6 luni de tratament nu a existat o reducere a dimensiunii splinei sau o îmbunătățire a simptomelor, acesta trebuie întrerupt.

Cele mai frecvente reacții adverse raportate au fost trombocitopenia și anemia. Dintre reacțiile adverse non-hematologice, cele mai frecvente au fost echimozele, amețelile și cefaleea. Trombocitopenia este reversibilă în general și se rezolvă prin reducerea dozei sau prin întreruperea temporară a administrării. Anemia poate necesita transfuzii sanguine pentru corectare. S-a constatat că, dacă Hb < 10 g/dl la începutul tratamentului, există un risc mai ridicat de anemie (Hb < 8 g/dl) în timpul tratamentului. Neutropenia este, de asemenea, reversibilă, rezolvându-se prin întreruperea temporară a administrării Jakavi.

Înainte de începerea tratamentului este recomandat să se evalueze riscul pentru tuberculoză activă sau inactivă („latentă”). Atenție – la pacienții imunocompromiși pot exista rezultate fals negative ale testului cutanat la tuberculină. De asemenea, tratamentul cu Jakavi nu trebuie început înaintea rezolvării infecțiilor active grave!

INHIBITORII DE TIROZINKINAZĂ

Inhibitorii de tirozinkinază (TKI) au fost introduși relativ recent, în anul 2000, în tratamentul leucemiei granulocitare cronice. Există

două clase de TKI: generația I (*Imatinib/Glivec*) și generația II (*Dasatinib/Spycell* și *Nilotinib/Tasigna*).

Imatinib/Glivec a fost primul inhibitor de tirozinkinază folosit în tratamentul LGC (generația I TKI), ca tratament de primă linie în faza cronică, în doză de 400 mg/zi. Spectrul de indicații aplicat acestui inhibitor de tirozinkinază este însă mult mai larg astăzi.

Acțiunea specifică a *Imatinib* este inhibarea tirozinkinazei BCR-ABL și a unor receptori tirozinkinazici din subgrupul III (receptorul c-kit, receptorul PDGF și receptorul factorului celulelor stem). (30,31)

Tirozinkinazele sunt necesare pentru fosforilarea normală a proteinelor care reglează proliferarea, diferențierea și supraviețuirea celulară. Mutațiile care survin la nivelul tirozinkinazei sau a receptorilor tirozinkinazei determină enzima să devină tirozinfosforilantă în mod constitutiv, permițând o proliferare celulară scapată de sub control. Proteina BCR-ABL este o tirozinkinază aberantă rezultată din transcripția genei de fuziune a cromozomului Philadelphia.

Doza recomandată este de 400 mg/zi în faza cronică și de 600-800 mg/zi în faza accelerată sau de transformare blastică. Efectele adverse pot fi ușoare-moderate ca severitate: mielosupresie (dependentă de doză), hepatotoxicitate, retenție hidrosalină (edeme, predominant periorbitare), leziuni cutanate (rash maculopapular, rash descuamativ sever), greață, dureri abdominale, diaree / constipație, dureri osoase, articulare, musculare. La evaluarea răspunsului după 3 luni de tratament, în caz de absența răspunsului hematologic complet: se crește doza la 600 mg/zi; dacă după alte 3 luni răspunsul complet este absent, tratamentul este oprit. În caz de progresie a bolii din faza cronică în cea accelerată sau blastică se va crește doza de la 400 la 600 mg/zi. În caz de răspuns insuficient se poate tenta creșterea dozei la 800 mg/zi (400 mg x 2). (32-34)

Nilotinib/Tasigna este un inhibitor potent de generația II al activității tirozinkinazice a subunității ABL din cadrul oncoproteinei BCR-ABL. Acesta acționează prin inhibarea competitivă a

TABELUL 2. Indicațiile *Imatinibului*

Imatinib/Glivec: indicații
Pacienți adulți și copii și adolescenți diagnosticați recent cu leucemie granulocitară (mieloidă) cronică (LGC/LMC) cu cromozom Philadelphia (Bcr-Abl) pozitiv (Ph+) la care transplantul de măduvă osoasă nu este considerat un tratament de primă linie – TERAPIE DE PRIMA LINIE
Pacienți adulți și copii și adolescenți cu LGC Ph+ în fază cronică după eșecul tratamentului cu alfa-interferon sau în faza accelerată sau în criză blastică
Pacienți adulți diagnosticați recent cu leucemie limfoblastică acută cu cromozom Philadelphia pozitiv (LLA Ph+), asociat cu chimioterapie – TERAPIE DE PRIMA LINIE
Pacienți adulți cu LLA Ph+ recidivantă sau refractară, în monoterapie
Pacienți adulți cu boli mielodisplazice/mieloproliferative (MDS/MPD) asociate recombinării genei receptorului factorului de creștere derivat din trombocit (PDGF-R)
Pacienți adulți cu sindrom hipereozinofilic avansat (SHE) și/sau leucemie eozinofilică cronică (LEC) cu recombinare a FIP1L1-PDGF-Rα

legării substratului la situsul de legare ATP a BCR-ABL și inhibarea fosforilării tirozinei de pe proteinele implicate în transmiterea semnalelor intracelular. Nilotinib are o mai mare afinitate și selectivitate pentru kinaza BCR-ABL față de Imatinib. Activitatea inhibitorie este de 20-50 de ori mai mare asupra liniilor celulare sensibile la Imatinib. Se știe faptul că Nilotinib inhibă 32 din cele 33 de variante de mutații ale BCR-ABL rezistente la Imatinib (excepție: mutația T315I).

Tasigna este indicată pentru tratamentul pacienților adulți cu leucemie granulocitară cronică (LGC) cu cromozom Philadelphia, recent diagnosticată, în fază cronică, în doza de 400 mg x 2/zi. (35)

Dasatinib/Sprycel este un alt reprezentant al inhibitorilor de tirozinkinază de generația II, fiind un inhibitor dual: acționează asupra kinazei BCR-ABL, dar și asupra kinazelor din familia SRC.

Este de 325 de ori mai puternic decât Imatinib, fiind activ asupra majorității mutațiilor BCR-ABL, cu excepția mutației T315I. Dasatinib este ideal pentru cazurile de rezistență sau intoleranță la Imatinib. Cele trei indicații principale ale acestui agent terapeutic includ: pacienții adulți nou diagnosticați cu leucemie mieloidă cronică (LMC) în fază cronică cu cromozom Philadelphia pozitiv (pH+), pacienții cu LMC în fază cronică, accelerată sau blastică cu rezistență sau intoleranță la terapii anterioare, inclusiv la mesilat de imatinib, precum și cei cu leucemie acută limfoblastică (LAL) cu Ph+ și LMC în fază blastică limfoidă cu rezistență sau intoleranță la terapii anterioare. (36,37) Doza inițială recomandată pentru LMC în fază cronică este de 100 mg Dasatinib o dată pe zi, administrată oral, iar pentru LMC în fază accelerată, blastică de tip mieloid sau limfoid (fază avansată) sau LAL Ph+ se pot

administra 140 mg o dată pe zi. Pacienții nou diagnosticați cu LMC în fază cronică necesită efectuarea de analize hematologice complete la fiecare două săptămâni în primele 6 săptămâni, la fiecare 3 luni timp de 2 ani și apoi la fiecare 6 luni. (38)

CONCLUZII

Noile molecule incluse în programul oncologic s-au dovedit a fi medicamente cu eficacitate sporită în patologia hemato-oncologică, cu reacții adverse particulare. Aceste terapii sunt de obicei aplicate și recomandate de medicul specialist, însă managementul pacientului trebuie să fie multidisciplinar. Totuși, pacienții cu patologie hemato-oncologică și cu multiple probleme asociate continuă să se adreseze în primul rând medicului de familie pentru elementele nou apărute: semne de evoluție/complicații ale bolii, comorbidități, diverse intercorențe sau reacții adverse la terapia aplicată.

BIBLIOGRAFIE

1. **Friedberg J.W.** Unique Toxicities and Resistance Mechanisms Associated with Monoclonal Antibody Therapy. *Hematology*. 2005;2:329-34
2. **Teeling J.L., French R.R., Cragg MS, et al.** Characterization of new human CD20 monoclonal antibodies with potent cytolytic activity against non-Hodgkin lymphomas. *Blood*. 2004; 104(6):1793-1800
3. **Davis T.A., Grillo-López A.J., White C.A., et al.** Rituximab anti-CD20 monoclonal antibody therapy in non-Hodgkin's lymphoma: safety and efficacy of re-treatment. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000; 18:3135-43
4. **Hallek M., Fischer K., Fingerle-Rowson G., et al.** Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2010; 376(9747):1164-74
5. **Hainsworth J.D., Litchy S., Burris H.A., et al.** Rituximab as first-line and maintenance therapy for patients with indolent non-hodgkin's lymphoma. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2002; 20:4261-7
6. **Hiddemann W., Kneba M., Dreyling M., et al.** Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood*. 2005; 106:3725-32

7. Igarashi T., Ohtsu T., Fujii H., et al. Re-treatment of relapsed indolent B-cell lymphoma with rituximab. *International journal of hematology*. 2001; 73:213-21
8. Taverna C.J., Bassi S., Hitz F., et al. First results of long-term rituximab maintenance treatment in follicular lymphoma: Safety analysis of the randomized phase III trial SAKK 35/03. *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts). 2009; 27:8534
9. Van Oers M.H.J., Van Glabbeke M., Baila L., et al. Rituximab Maintenance Treatment of Relapsed/Resistant Follicular Non-Hodgkin's Lymphoma: Long-Term Outcome of the EORTC 20981 Phase III Randomized Intergroup Study. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2008; 112:836
10. Chauhan D., Anderson K.C. Mechanisms of cell death and survival in multiple myeloma (MM): Therapeutic implications. *Apoptosis*. 2003; 8:337-43
11. Adams J. The proteasome: a suitable antineoplastic target. *Nat. Rev. Cancer*. 2004; 4:349-60
12. Utecht K.N., Kolesar J. Bortezomib: a novel chemotherapeutic agent for hematologic malignancies. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2008; 65:1221-31
13. Kane R.C., Farrell A.T., Sridhara R., Pazdur R. United States Food and Drug Administration approval summary: bortezomib for the treatment of progressive multiple myeloma after one prior therapy. *Clin. Cancer Res.* 2006; 12:2955-60
14. Curran M.P., McKeage K. Bortezomib: a review of its use in patients with multiple myeloma. *Drugs*. 2009; 69:859-888.
15. Mikhael J.R., Belch A.R., Prince H.M., Lucio M.N., Maiolino A., Corso A., Petrucci M.T., Musto P., Komarnicki M., Stewart A.K. High response rate to bortezomib with or without dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: results of a global phase 3b expanded access program. *Br. J. Haematol.* 2009; 144:169-75
16. Wierda W.G., Kipps T.J., Mayer J., et al. Final analysis from the international trial of single-agent ofatumumab in patients with fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2010; 116(21):921
17. Shigeru Kusumoto, Kensei Tobinai. Screening for and management of hepatitis B virus reactivation in patients treated with anti-B-cell therapy. *ASH Education Book*. December 5, 2014 vol. 2014 no. 1576-583
18. Cashen A.F., Schiller G.J., O'Donnell M.R., DiPersio J.F. Multicenter, phase II study of decitabine for the first-line treatment of older patients with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2010; 28(4):556-61.
19. Kantarjian H., Wilson W., Ravandi F., Estey E. Decitabine in older adults with acute myeloid leukemia: why was the dream broken? *J Clin Oncol*. 2013; 31(14):1795-6
20. Kantarjian H., Oki Y., Garcia-Manero G., et al. Results of a randomized study of 3 schedules of low-dose decitabine in higher-risk myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia. *Blood*. 2007; 109(1):52-7
21. Kantarjian H., Erba H., Claxton D., Arellano M., Lyons R., Kovascovics T., et al. Phase II study of clofarabine monotherapy in previously untreated older adults with acute myeloid leukemia and unfavorable prognostic factors. *J Clin Oncol*. 2010; 28:549-55
22. Burnett A., Russell N., Kell J., Dennis M., Milligan D., Paolini S., et al. European development of clofarabine as treatment for older patients with acute myeloid leukemia considered unsuitable for intensive chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2010; 28:2389-95
23. Tran H., Yang D. Clofarabine in the treatment of newly diagnosed acute myeloid leukemia in older adults. *Ann Pharmacother*. 2012; 46:89-96
24. Alex H. Beesley, Misty-Lee Palmer, Jette Ford, et al. In vitro cytotoxicity of nelarabine, clofarabine and flavopiridol in paediatric acute lymphoblastic leukaemia. *British Journal of Haematology*. 04/2007; 137(2):109-16
25. Kuter D.J., Bussel J.B., Lyons R.M., et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2008 Feb 2; 371(9610):395-403
26. Mascarenhas J., Hoffman R. A comprehensive review and analysis of the effect of ruxolitinib therapy on the survival of patients with myelofibrosis. *Blood*. 2013; 121:24,4832-7
27. Gotlib J. JAK inhibition in the myeloproliferative neoplasms: lessons learned from the bench and bedside. *Hematology*. 2013;1,529-37
28. Alfonso Quintás-Cardama. The role of Janus kinase 2 (JAK2) in myeloproliferative neoplasms: Therapeutic implications. *Leukemia Research*. 2013; 37:4,465-72
29. Ehab Atallah, Srdan Verstovsek. Emerging drugs for myelofibrosis. *Expert Opinion on Emerging Drugs*, 2012; 17:4,555-70
30. Baccarani M. et al. Evolving concepts in the management of CML. Recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNET. *Blood*. 2006; 108:1809-182
31. Hochhaus A., O'Brien S.G., Guilhot F., et al. Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2009; 23:1054-61
32. Ross D.M., Branford S., Seymour J.F., et al. Safety and efficacy of imatinib cessation for CML patients with stable undetectable minimal residual disease: results from the TWISTER study. *Blood*. 2013; 122(4):515-22
33. Kantarjian H.M., Talpaz M., O'Brien S. et al. Dose escalation of imatinib mesylate can overcome resistance to standard dose therapy in patients with chronic myelogenous leukemia. *Blood*. 2003; 101; 473-47
34. Branford S., Kim D.W., Soverini S., et al. Initial molecular response at 3 months may predict both response and event-free survival at 24 months in imatinib-resistant or -intolerant

patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with nilotinib. *J Clin Oncol*. 2012; 30:4323-9

- 35. Hochhaus A., Saglio G., Larson R.A., et al.** Nilotinib is associated with a reduced incidence of BCR-ABL mutations vs imatinib in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Blood*. 2013; 121(18):3703-8
- 36. Kantarjian H.M., Shah N.P., Cortes J.E., et al.** Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood*. 2012; 119:1123-9
- 37. Branford S., Melo J.V., and Hughes T.P.** Selecting optimal second-line tyrosine kinase inhibitor therapy for chronic myeloid leukemia patients after imatinib failure: does the BCR-ABL mutation status really matter? *Blood*. 2009; 114:5426-35
- 38. Muller, et al.** Dasatinib treatment of chronic-phase chronic myeloid leukemia: analysis of responses according to preexisting BCR-ABL mutations. *Blood*. 2009;114:4944-53
-