

Miesto bosutinibu v terapii chronickej myelocytovej leukémie

MUDr. Zuzana Sninská, PhD., doc. MUDr. Martin Mistrík, PhD., doc. MUDr. Angelika Bátorová, PhD.

Klinika hematológie a transfuziológie LF UK, SZU a UNB, Bratislava

Klinické výsledky u pacientov s Philadelphia chromozóm (Ph) pozitívnou CML na prvoliniovej liečbe tyrozínkinázovými inhibítormi (TKI) s imatinibom, dasatinibom a nilotinibom sú výborné, ale môže sa objaviť aj progresia ochorenia alebo relaps. Preto sú kľúčové druholiniové lieky. Bosutinib je druhogeneračný TKI určený na liečbu pacientov s Ph+ chronickou, akcelerovanou alebo blastovou fázou CML, ktorí sú intolerantní alebo rezistentní na iné TKI. Klinické štúdie demonštrovali účinnosť bosutinibu v indukovaní trvajúcej hematologickej a cytogenetickej odpovede, ako aj prežívaní bez progresie a celkovom prežívaní u pacientov s CML, ktorí vyvinuli rezistenciu alebo intoleranciu na iné TKI. Pri bosutinibe sa však nepreukázala superiorita nad imatinibom v indukovaní cytogenetickej odpovede v prípadoch novodiagnostikovanej CML, a preto u týchto pacientov nie je indikovaný. V článku prinášame pohľad na farmakológiu, farmakokinetiku, účinnosť a bezpečnosť bosutinibu v manažmente CML.

Kľúčové slová: chronická myelocytová leukémia, bosutinib, tyrozínkinázové inhibítory

Place of bosutinib in the therapy of chronic myeloid leukemia

Although clinical outcomes are favorable in patients with Philadelphia chromosome (Ph) positive CML who receive first-line tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy with imatinib, dasatinib, and nilotinib, disease progression or relapse may occur. Thus, effective second-line agents are crucial. Bosutinib is a second-generation TKI approved for the treatment of patients with Ph+ chronic, accelerated, or blast phase CML who are intolerant or resistant to other TKIs. Clinical trials demonstrated bosutinib's efficacy in inducing durable hematologic and cytogenetic responses, as well as high rates of progression-free and overall survival, in patients with CML who had developed resistance or intolerance to other TKIs. However, bosutinib was not found to be superior to imatinib for inducing cytogenetic responses in cases of newly diagnosed CML and is thus not indicated for use in TKI-naive patients. The pharmacology, pharmacokinetics, efficacy, and safety of the TKI bosutinib in the management of CML are reviewed.

Key words: chronic myeloid leukemia, bosutinib, tyrosine kinase inhibitors

Úvod

Chronická myelocytová leukémia (CML) je klonálne myeloproliferatívne ochorenie hematopoetických kmeňových buniek charakteristické trifázickou klinickou prezentáciou (chronická, akcelerovaná a blastová fáza) a prítomnosťou recipročnej translokácie medzi chromozómami 9 a 22 (Philadelphia chromozóm, Ph+). V liečbe sa s úspechom používajú tyrozínkinázové inhibítory (TKI). Imatinib bol prvým z nich, nasledovaný inhibítormi tyrozínkinázy druhej generácie nilotinibom a dasatinibom a v roku 2012 aj bosutinibom a ponatinibom, inhibítormi tyrozínkinázy tretej generácie.

Farmakológia a farmakokinetika

Bosutinib je perorálny biodostupný 4-[(2,4-dichloro5-methoxyphenyl)amino]-6-methoxy-7-[3(4-methylpiperazin-1-yl)propoxy]quinoline-3-carbonitril, ktorý účinkuje ako duálny inhibítor BCR-ABL a SRC kináz. V myeloidných bunkových líniiach bosutinib inhibuje imatinib-rezistentné formy BCR-ABL. Nemá však aktivitu proti mutáciám T315I a iným známym mutáciám V299L, L248R, F317V (1, 2, 17). Bosutinib je potentnejší ako imatinib a je aktívny

proti väčšine imatinib-rezistentných mutácií, čo ho robí perspektívnou terapeutickou alternatívou (1, 3). Na rozdiel od iných druhogeneračných TKI, bosutinib minimálne inhibuje c-KIT a PDGFR, ktoré majú úlohu v normálnej hemopoéze (3, 4, 5). Táto charakteristika bosutinibu môže vysvetliť jeho široký terapeutický index a nízky potenciál pre myelosupresiu v porovnaní s inými TKI (3, 4).

Medián času na dosiahnutie vrcholovej koncentrácie po p.o. podaní je 4–6 hodín. Absorpcia sa zvyšuje pozitívom s tučným jedlom. Bosutinib sa viaže predovšetkým na proteíny (96 %). Metabolizmus prebieha dominantne v pečeni cez CYP3A4 s polčasom eliminácie 22,5 (± 1,7) hodiny, preto sa môže podávať raz denne. Približne 91 % bosutinibu sa eliminuje stolicou a 3 % močom. Rozpustnosť bosutinibu je závislá od pH a môže byť ovplyvnená súčasným užitím inhibítorov protónovej pumpy. Tieto ju znižujú, a preto by sa nemali užívať súčasne s bosutinibom. Keďže bosutinib je substrátom CYP3A4, súčasné užitie CYP inhibítorov (napríklad ketokonazol, posakonazol, klaritromycín) alebo induktorov (napríklad rifampin, fenytoín, oxcarbazepín) môžu ovplyvniť jeho plazmatické koncentrácie. Takisto by sa nemal piť grapefruit-

Onkológia (Bratisl.), 2016; roč. 11(3): 176–179

ový džús, pretože môže zvyšovať plazmatické koncentrácie bosutinibu (6, 15, 16).

Klinická aktivita bosutinibu

Chronická fáza CML s rezistenciou alebo intoleranciou imatinibu. Bezpečnosť a účinnosť bosutinibu boli stanovené v multicentrickej štúdií fázy I/II, ktorá zahrnula 288 pacientov s chronickou fázou CML s rezistenciou (n = 200) alebo intoleranciou (n = 88) imatinibu (3). Pacienti boli liečení bosutinibom v dennej dávke 500 mg s možnou eskaláciou na 600 mg v prípade nedosiahnutia kompletnej hematologickej remisie (complete hematologic remission, CHR) do 8 týždňov alebo kompletnej cytogenetickej remisie (complete cytogenetic remission, CCyR) do 12 týždňov (súčasne nesmel byť prítomný stupeň 3 alebo 4 nežiaducich účinkov). Vo fáze II tejto štúdie s mediánom sledovania 24 mesiacov 86 % pacientov v chronickej fáze (CP) dosiahlo CHR a 53 % veľkú cytogeneticкую remisiu (major cytogenetic remission, MCyR). CCyR dosiahlo 41 % pacientov (tabuľka 1). Primárny cieľ štúdie – MCyR po 24 týždňoch dosiahlo 31 % pacientov (n = 90) s mediánom času do jej dosiahnutia 12,3 týždňa (3).

Tabuľka 1. Odpoveď na liečbu bosutinibom ako druho- alebo tretiolínovej liečby u pacientov s CML alebo Ph+ ALL

Odpoveď	2. línia CML CP		3. línia CML CP			Pokročilá fáza		
	IM rezistentní (n = 200)	IM intolerantní (n = 88)	IM+DAS rezistentní (n = 37)	IM+DAS intolerantní (n = 50)	IM+NIL rezistentní (n = 27)	AP CML (n = 63)	BP CML (n = 48)	Ph+ ALL (n = 23)
CHR	86 %	85 %	62 %	80 %	76 %	61 %	32 %	25 %
CCyR	41 %	41 %	19 %	43 %	27 %	33 %	29 %	100 %
CMR	49 %	61 %	0 %	19 %	11 %	4 %	12 %	23 %

Vysvetlivky: CP-CML – chronická fáza chronickej myelocytovej leukémie; IM – imatinib; DAS – dasatinib; NIL – nilotinib; AP – akcelerovaná fáza; BP – blastová fáza; Ph+ ALL, Philadelphia chromozóm pozitívna akútna lymfoblastová leukémia; CHR – kompletná hematologická remisia; CCyR – kompletná cytogenetická remisia; CMR – kompletná molekulová remisia

Prežívanie bez progresie po 2 rokoch bolo 79 % a celkové prežívanie 92 % (3). Jedenásť pacientov (3,8 %) malo potvrdenú transformáciu ochorenia do akcelerovanej (AP) alebo blastovej fázy (BP) počas liečby bosutinibom. Dávky bosutinibu \geq 350 mg denne boli asociované s vyšším podielom dosiahnutia MCyR ako dávky 250 – 350 mg (58 % [n = 38 zo 66] verus 51 % [n = 21 zo 41]). Odpovede boli pozorované u pacientov s rôznymi mutáciami s výnimkou T315I, a podiely dosiahnutých CHR a MCyR boli podobné u pacientov s mutáciami a bez nich. Čo sa týka bezpečnosti, najčastejšie nežiaduce účinky boli hnačka (84 %, n = 243), nauzea (44 %, n = 128), vyrážka (44 %, n = 126) a vracanie (35 %, n = 101). Z pacientov s hnačkou 14 % (n = 35) vyžadovalo prerušenie liečby, 5 % (n = 13) zníženie dávky a 3 % (n = 6) liečbu ukončilo. Tridsaťtri pacientov znovu začalo liečbu bosutinibom a väčšina z nich (94 %, n = 31) nemala opakované epizódy hnačky. Stupeň 3 alebo 4 hematologickej toxicity boli trombocytopénia (24 %, n = 68), neutropénia (18 %, n = 53) a anémia (13 %, n = 36) s mediánom nástupu 29 dní. Menej časté nežiaduce účinky boli retencia tekutín, pleurálne efúzie a svalové bolesti, väčšinou stupeň 1 alebo 2. Záverom investigátori zhrnuli, že bosutinib je bezpečnou a efektívnou liečbou u pacientov s chronickou fázou CML, ktorí sú rezistentní alebo intolerantní na imatinib.

Ďalšie výsledky sú dostupné pri analýze po 48 mesiacoch (8). Celkovo 286 pacientov (196 imatinib-rezistentných a 90 imatinib-intolerantných) bolo sledovaných s mediánom 47,3 mesiaca (rozsah 0,6 – 90,6). Medián trvania liečby bol 24,8 mesiaca (rozsah 0,2 – 83,4). CHR, MCyR a CCyR boli dosiahnuté v 86 % (244 z 285), 59 % (156 z 264) a 49 % (130 z 264). Pravdepodobnosť pretrvávania MCyR po 4 rokoch bola 75 %. Kumulatívna incidencia progresie ochorenia alebo úmrtia bola po 4 rokoch 22 % pre imatinib-rezistentných a 10 % pre imatinib-intolerantných pacientov. Progresia do AP alebo BP sa celkovo objavila u 4 % pacientov. Celkové prežívanie po 2 rokoch bolo 88 % pre imatinib-rezistentných a 98 % pre imatinib-intolerantných pacientov.

Celkovo 60 % pacientov (n = 173) ukončilo liečbu bosutinibom, najčastejšie z dôvodu nežiaducich účinkov alebo progresie ochorenia. Redukciu dávky vyžadovalo 58 % imatinib-intolerantných pacientov a 13 % vyžadovalo eskaláciu dávky na 600 mg pre nedostatočnú odpoveď. Bosutinib má teda dlhodobú účinnosť a manažovateľnú toxicitu u pacientov s CP CML, ktorí sú rezistentní alebo intolerantní na imatinib (8).

Akcelerovaná a blastová fáza CML a Philadelphia chromozóm pozitívna akútna lymfoblastová leukémia s rezistenciou alebo intoleranciou na predchádzajúce TKI.

Medzi 134 pacientmi zahrnutými mimo CP, liečenými bosutinibom 500 mg denne (9) 63 malo akcelerovanú, 48 blastovú fázu CML a 23 malo Ph+ ALL. Predchádzajúca liečba zahŕňala okrem imatinibu interferón (n = 43), dasatinib (n = 45), nilotinib (n = 16) a transplantáciu krvotvorných buniek (n = 12). S mediánom sledovania 8,3 mesiaca CHR alebo hematologická odpoveď bola dosiahnutá v 47 % (61 % AP, 32 % BP a 25 % Ph+ ALL) a kompletná cytogenetická remisia (CCyR) v 34 % (33 % AP, 29 % BP, 100 % Ph+ ALL). Korešpondujúca veľká molekulová remisia (major molecular response, MMR) v týchto skupinách pacientov bola 15 % v AP, 28 % v BP a 46 % v Ph+ ALL. Celkovo, prežívanie bez progresie bolo 11,6 mesiaca pre AP, 7,8 mesiaca pre BP a 2,7 mesiaca pre Ph+ ALL. Zo 66 vyšetrených pacientov 40 malo BCR-ABL mutácie. Z nich 50 % dosiahlo CHR a 47 % MCyR. Podobne to bolo aj u pacientov bez mutácií, CHR dosiahlo 47 % a MCyR 54 %. 9 z 10 pacientov s mutáciou T315I bolo rezistentných na bosutinib (9). Dôležité je však povedať, že počty vyšetovaných pacientov veľmi varíovali podľa stavu ochorenia a boli všeobecne pomerne nízke. Štúdia však ukázala, že bosutinib je efektívnou možnosťou pre akcelerovanú a blastovú fázu CML s BCR-ABL mutáciami alebo bez nich.

Chronická fáza CML s rezistenciou alebo intoleranciou dvoch alebo viacerých TKI.

V podskupine 119 pacientov v CP, ktorí dostali bosutinib po druholínovej liečbe (teda pacienti okrem imatinibu boli liečení aj nilotinibom alebo

dasatinibom) (7), odpovede boli veľmi povzbudivé. Medián sledovania bol 28,5 mesiaca (rozsah 0,5 – 56,2). MCyR dosiahlo 32 % (35 zo 108) a 24 % (26 zo 108) dosiahlo CCyR za 24 týždňov. Za zmienku stojí, že 1 z 3 pacientov, ktorí mali predchádzajúce liečebné zlyhanie so všetkými tromi TKI, dosiahol CCyR na bosutinibe. Dávka bosutinibu bola eskalovaná na 600 mg denne u 20 pacientov, ktorí nedosiahli CHR po 8 a CCyR po 12 týždňoch liečby. Liečebnú odpoveď ako výsledok eskalácie dávky dosiahlo 30 % pacientov (n = 6): CHR 2, CCyR 3 a parciálnu cytogenetickú odpoveď 1 pacient. Po 12 mesiacoch bolo prežívanie bez progresie 77 % a celkové prežívanie 91 %. Len u 4 % (n = 5) pacientov prišlo k transformácii ochorenia do AP, nikto nesprogredoval do BP. Odpovede boli pozorované aj u pacientov s mutáciami. Najčastejšiou gastrointestinálnou toxicitou boli hnačka (81 %, n = 96), nauzea (43 %, n = 51) a vracanie (32 %, n = 38), ktoré zväčša odoznali pomocou podpornej liečby alebo úpravou dávky. Stupeň 3 alebo 4 hematologickej toxicity zahŕňali trombocytopéniu (25 %, n = 30), neutropéniu (19 %, n = 23) a anémiu (8 %, n = 10). Liečbu bosutinibom z dôvodu nežiaducich účinkov ukončilo 20 % pacientov (n = 24). Po 36 mesiacoch sledovania s mediánom sledovania 33,1 mesiaca (rozsah 0,3 – 84,8), CHR, MCyR a CCyR boli pozorované u 73 % (85 zo 116), 40 % (44 zo 110) a 32 % (35 zo 110) pacientov. Celkové prežívanie bolo 84 % po 2 rokoch (10). Na základe týchto zistení bosutinib preukázal dlhodobú účinnosť u pacientov s CP CML, ktorí sú rezistentní alebo intolerantní na viaceré TKI.

Novodiagnostikovaní pacienti v chronickej fáze CML. Účinnosť bosutinibu u novodiagnostikovaných pacientov v CP CML bola stanovená vo fáze III randomizovanej multicentrickej štúdie (BELA), v ktorej bolo 502 pacientov randomizovaných 1 : 1 na bosutinib 500 mg denne alebo imatinib 400 mg denne (4). Primárnym cieľom štúdie bolo dosiahnutie CCyR v 12. mesiaci. Jej podiel bol porovnateľný v oboch ramenách (70 % s bosutinibom verus 68 % s imatinibom; p = 0,601, tabuľka 2), čiže primárny cieľ štúdie nebol dosiahnutý. Bosutinib však demonštroval

Tabuľka 2. Odpoveď na liečbu bosutinibom a imatinibom v prvolíniovej liečbe CML CP

Odpoveď	Bosutinib		Imatinib	
	%	Čas do odpovede	%	Čas do odpovede
CCyR	70 %	12,9 týždňa	68 %	24,6 týždňa
MMR	41 %	37,1 týždňa	27 %	72,3 týždňa

Vysvetlivky: CCyR – kompletná cytogenetická remisia, MMR – veľká molekulová remisia

Tabuľka 3. Nežiaduce účinky spojené s liečbou bosutinibom u imatinib rezistentných alebo intolerantných pacientov s CML a Ph+ ALL

Nežiaduci účinok	Stupeň 3 a 4 (%)	Všetky stupne (%)
Nehematologický		
Hnačka	8	81
Nauzea	1	46
Vracanie	3	39
Slabosť	2	23
Vyrážka	7	33
Elevácia ALT	7	17
Elevácia AST	4	14
Hematologický		
Anémia	12	24
Trombocytopenia	24	33
Leukopénia	11	15

signifikantne vyšší podiel MMR po 12 mesiacoch v porovnaní s imatinibom (41 % verus 27 %, $p < 0,001$), ako aj rýchlejší čas do dosiahnutia CCyR (12,9 verus 24,6 týždňa, $p < 0,001$) a MMR (37,1 verus 72,3 týždňa, $p < 0,001$). Podiel CHR po 12 mesiacoch bol podobný pre bosutinib aj imatinib (71 % verus 85 %, $p > 0,999$). Menej pacientov na bosutinibe sprogredovalo do AP alebo BP (2 % ($n = 4$) verus 4 % ($n = 10$)), a taktiež sa tu objavilo menej úmrtí spojených s CML (2 % verus 6 %).

Z pacientov dostávajúcich bosutinib a imatinib sa u 96 % a 95 % vyskytol nežiaduci účinok spojený s liečbou. V porovnaní s pacientmi na imatinibe pacienti na bosutinibe mali vyšší podiel prerušenia liečby (61 % ($n = 152$) verus 42 % ($n = 105$)), redukcie dávky (39 % ($n = 97$) verus 18 % ($n = 45$)) a ukončenia liečby (19 % ($n = 48$) verus 6 % ($n = 14$)) z dôvodu nežiaducich účinkov. Bosutinib bol spojený s vyšším výskytom hnačky, vracania a bolesti brucha, avšak s nižším výskytom edémov, bolesti kostí a svalových kŕčov (4).

Investigátori zhrnuli, že hoci bosutinib nepreukázal superioritu nad imatinibom, čo sa týka dosiahnutia primárneho cieľa, indukoval CCyR a MMR u novodiagnostikovaných pacientov rýchlejšie. Keďže však nebol dosiahnutý primárny cieľ štúdie, bosutinib nezískal súhlas u FDA na použitie v rámci prvolíniovej liečby. Pri analýze po 30 mesiacoch podiel CCyR v bosutinibovej a imatinibovej skupine po 24 mesiacoch bol podobný (79 % verus 80 %); ale podiel MMR bol vyšší pre bosutinib ako imatinib (59 % verus 49 %; $p = 0,019$) (11). Medián

trvania liečby bol 27,5 mesiaca pre obe skupiny. Transformácia do AP alebo BP počas liečby sa objavila u 2 % pacientov na bosutinibe ($n = 4$) a u 5 % na imatinibe ($n = 13$). Celkové prežívanie po 24 mesiacoch bolo 97 % na bosutinibe a 95 % na imatinibe. Na základe týchto údajov sa zdá, že bosutinib je spojený s podobným podielom CCyR ako imatinib, ale s vyšším podielom MMR, a teda aj lepším celkovým prežívaním a nižším rizikom transformácie (11).

S výnimkou mutácií V299L, L248R, F317V a T315I (17) bosutinib demonštroval účinnosť u imatinib rezistentných CML pacientov vo všetkých fázach CML a nezávisle od prítomnosti detegovateľnej mutácie ABL domény (3) vrátane tých s rezistenciou na dasatinib a nilotinib (7). Preto, tak ako je odporúčané aj v smerniciach ELN a NCCN, analýza mutácií v prípade suboptimálnej odpovede v 3., 12., a 18. mesiaci a v prípade straty odpovede alebo progresie ochorenia poskytuje veľmi užitočnú informáciu na zmenu liečby.

Bezpečnosť bosutinibu

Bosutinib je všeobecne dobre tolerovaný. Najčastejšie nežiaduce účinky sú hnačka, nauzea a vracanie, teda gastrointestinálna toxicita, nasleduje myelosupresia, hepatotoxicita, retencia tekutín a fetálna toxicita (tabuľka 3) (15, 16). Bezpečnostný profil bosutinibu varíruje od ostatných TKI, je spojený s nižším rizikom pleurálnych efúzií, edémov, vyrážky, svalových kŕčov, kožných hypopigmentácií a myelosupresie. Toto môže vysvetliť jeho minimálna inhibícia c-KIT a PDGFR (2, 5, 12).

Gastrointestinálna toxicita. Najčastejšie pozorovaným nežiaducim účinkom je hnačka. V klinických štúdiách bola hnačka všetkých stupňov reportovaná u 84 % pacientov, stupeň 3 a 4 u 9 % (3, 4, 7). Typicky sa začína v prvých štyroch týždňoch liečby (medián času do nástupu hnačky je 1,5 – 3,0 dni) a medián trvania hnačky je 2 – 3 dni. Hnačka je často limitujúca pre pacienta, ale môže byť dobre farmakologicky manažovateľná antidiaroidikami, redukciou dávky alebo prerušením liečby. V klinických štúdiách hnačka viedla k prerušeniu liečby u 14 % pacientov a u 95 % z nich sa znovu neobjavila po znovuzačatí liečby. Nauzea sa v rámci klinických

štúdií objavuje u 31 – 44 % pacientov, ale stupeň 3 alebo 4 sú minimálne – 1 % (3, 4, 7). Vracanie všetkých stupňov postihuje 32 – 35 % pacientov, z nich stupeň 3 – 4 sú u 1 – 3 %. Na minimalizáciu gastrointestinálnej toxicity sa odporúča bosutinib užívať s jedlom. Nauzea a vracanie môžu byť manažované antiemetikami.

Iné nehematologické laboratórne abnormality. Z laboratórnych abnormalít stupeň 3 alebo 4 sa najčastejšie vyskytujú elevácia hepatálnych enzýmov (AST a ALT), hypermagnezémia a hypofosfatémia. V Kantarjianovej štúdií (13) sa stupeň 3 alebo 4 hypermagnezémie a hypofosfatémie vyskytli u 10 % a 8 % pacientov. Elevácia transamináz sa vyskytuje u 14 – 69 % pacientov, z toho stupeň 3 alebo 4 u 3 – 30 % a 2 % pacientov vyžadovali ukončenie liečby (3, 4, 7, 13). Väčšina pacientov (74 %) úspešne pokračovala v liečbe bosutinibom po dočasnom prerušení alebo redukcii dávky. Monitorovanie hepatálnych enzýmov sa odporúča vykonávať mesačne počas prvých 3 mesiacov liečby, respektíve ako je klinicky indikované.

Hematologická toxicita. V porovnaní s ostatnými TKI sa profil hematologickej toxicity bosutinibu javí priaznivejšie. Tretí alebo štvrtý stupeň neutropénie sa objavuje menej často u pacientov na bosutinibe ako imatinibe (11 % verus 24 %) v rámci prvej línie liečby (4). V klinických štúdiách sa stupeň 3 alebo 4 anémia a trombocytopenia vyskytli u 6 – 13 % a 14 – 24 % pacientov (3, 4). Podiel ťažkej myelosupresie je nižší pri bosutinibe ako prvolíniovej liečby (13), ale stúpa pri jeho použití v druhej línii liečby (4, 7). Taktiež pacienti s pokročilejšími fázami ochorenia majú vyšší výskyt myelosupresie stupňa 3 alebo 4: trombocytopenia (60 %), neutropénia (41 %) a anémia (35 %) (13). Počas prvého mesiaca liečby sa odporúča týždenná kontrola krvného obrazu, následne postačuje 1-krát mesačne, respektíve podľa klinickej indikácie. V rámci manažmentu myelosupresie je možná redukcia dávky, prerušenie liečby a podávanie rastových faktorov (13, 14).

Dávkovanie a podávanie

Bosutinib je dostupný vo forme 100 a 500 mg tabliet. Odporúčaná iniciálna dávka bosutinibu je 500 mg p. o. raz denne. Odporúča sa užívať s jedlom na optimalizáciu absorpcie a tolerability. Dávka môže byť eskalovaná na 600 mg raz denne u pacientov, ktorí nedosiahnu CHR do 8 týždňov alebo CCyR do 12 týždňov, a súčasne nemajú žiadne závažné nežiaduce účinky. Pacienti s preexistujúcim hepatálnym alebo renálnym postihnutím by mali mať dávku zníženú

na 200 alebo 300 mg denne. Úprava dávky sa odporúča aj u pacientov s 3. alebo 4. stupňom hematologickej alebo nehematologickej toxicity, ako sú myelosupresia, hepatotoxicita a hnačka. Pri elevácii transamináz na viac ako 5-násobok normálnych hodnôt sa odporúča liečbu bosutinibom prerušiť do poklesu pod 2,5-násobok normy a potom pokračovať v nižšej dávke 400 mg denne. V prípade trvania elevácie transamináz viac ako 4 týždne sa odporúča liečba bosutinibom ukončiť. Bosutinib by mal byť prerušený v prípade stupeň 3 alebo 4 hnačky (alebo ak má pacient sedem a viac stolíc denne) až do návratu na stupeň 1 a dávka by mala byť zredukovaná na 400 mg denne. Hematologická toxicita taktiež oprávňuje na zníženie dávky, prerušenie alebo ukončenie liečby. Bosutinib by mal byť prerušený v prítomnosti neutropénie (absolútny počet neutrofilov – ANC < 1,0 × 10⁹/L) alebo trombocytopenie (počet trombocytov < 50 × 10⁹/L) do zvýšenia ich počtu: ANC na ≥ 1,0 × 10⁹/L a trombocyty na ≥ 50 × 10⁹/L). Ak myelosupresia odoznie v priebehu 2 týždňov, je možné pokračovať v liečbe pôvodnou dávkou, ak trvá dlhšie, dávka by mala byť znížená o 100 mg. V prípade opakovania cytopenie by dávka bosutinibu mala byť zredukovaná o ďalších 100 mg (15, 16).

Záver

Bosutinib je efektívna, bezpečná a relatívne dobre tolerovaná možnosť v liečebnom arzenáli proti CML. Preukázal aktivitu vo všetkých fázach CML nezávisle od prítomnosti mutácií ABL kinázovej domény s výnimkou T315I, V299L, L248R a F317V (17). Bosutinib má zrejmy bezpečnostný profil, najčastejšie nežiaduce účinky sú gastrointestinálne, sú zväčša tranzitné a manažova-

teľné s profylaktickou a/alebo konkomitantnou medikáciou. So stúpajúcim počtom terapeutických možností pre CML je možné vybrať TKI v závislosti od veku, komorbidít, schémy dávkovania, bezpečnostného profilu, predchádzajúcej liečby TK, alebo aj pacientovej, prípadne lekárovej preferencie s cieľom individualizovať liečebné možnosti a plán liečby.

Bosutinib je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s Ph+ CML v chronickej, akcelerovanej a blastovej fáze, ktorí boli predtým liečení jedným alebo viacerými inhibítormi tyrozínkinázy a u ktorých imatinib, nilotinib alebo dasatinib nie sú považované za vhodné terapeutické možnosti.

Literatúra

1. Keller VA, Brummendorf TH. Novel aspects of therapy with the dual Src and Abl kinase inhibitor bosutinib in chronic myeloid leukemia. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2012;12:1121–7.
2. Puttini M, Coluccia AM, Boschelli F, et al. In vitro and in vivo activity of SKI-606, a novel Src-Abl inhibitor, against imatinibresistant BCR-ABL+ neoplastic cells. *Cancer Res.* 2006;66:11314–22.
3. Cortes JE, Kantarjian HM, Brummendorf TH, et al. Safety and efficacy of bosutinib (SKI-606) in chronic phase Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib. *Blood.* 2011;118:4567–76.
4. Cortes JE, Kim DW, Kantarjian HM, et al. Bosutinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: results from the BELA trial. *J Clin Oncol.* 2012;30:3486–92.
5. Rensing Rix LL, Rix U, Colinge J, et al. Global target profile of the kinase inhibitor bosutinib in primary chronic myeloid leukemia cells. *Leukemia.* 2009;23:477–85.
6. Lexi-Comp (2013) Lexi-Comp Online TM: LexiDrugs™ [online]. Available from: <http://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=884. Hudson, OH: Lexi-Comp, Inc.>.
7. Khoury HJ, Cortes JE, Kantarjian HM, et al. Bosutinib is active in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib and dasatinib and/or nilotinib therapy failure. *Blood.* 2012;119:3403–12.
8. Brummendorf TH, Cortes JE, Khoury HJ, et al. Bosutinib as therapy for chronic phase chronic myeloid leukemia fol-

lowing resistance or intolerance to imatinib: 48-month update. *Blood.* 2013;122:2723.

9. Gambacorti-Passerini C, Cortes J, Khoury H, et al. Safety and efficacy of bosutinib in patients with AP and BP CML and ph+ ALL following resistance/intolerance to imatinib and other TKIs: Update from study SKI-200. *J Clin Oncol.* 2010;28(15 Suppl.):6509.
10. Cortes J, Khoury HJ, Kantarjian HM, et al. Bosutinib as the therapy for chronic phase chronic myeloid leukemia following failure with imatinib plus dasatinib and/or nilotinib: 36-month update. *Blood.* 2013;122:4025.
11. Gambacorti-Passerini C, Lipton JH, Tee GY, et al. BELA trial update: bosutinib (bos) versus imatinib (im) in patients (pts) with newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia (cp cml) after 30 months of follow-up. *J Clin Oncol.* 2012;30(suppl):abstract 6512.
12. Toffalini F, Demoulin JB. New insights into the mechanisms of hematopoietic cell transformation by activated receptor tyrosine kinases. *Blood.* 2010;116:242937.
13. Kantarjian HM, Cortes JE, Kim DW, et al. Bosutinib safety and management of toxicity in leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib and other tyrosine kinase inhibitors. *Blood.* 2014;123:1309–18.
14. National Comprehensive Cancer Network. *Clinical practice guidelines in oncology: chronic myelogenous leukemia, version 1* [online]. 2014. Available from: <www.nccn.org>. Accessed December 27, 2013.
15. Doan V, Wang A, Prescott H. Bosutinib for the treatment of chronic myeloid leukemia. *Am J Health-Syst Pharm.* 2015 Mar 15;72.
16. Shen A, Wilson NM, Gleason SL, Khoury HJ. Bosutinib in the treatment of patients with Philadelphia chromosome-positive (Ph+) chronic myelogenous leukemia: an overview. *Ther Adv Hematol.* 2014;5(1):13–17.
17. Gozgit JM, Schrock AB, Tzu-Hsiu Chen, et al. *Comprehensive Analysis of the In Vitro Potency of Ponatinib, and All Other Approved BCR-ABL Tyrosine Kinase Inhibitors (TKIs), Against a Panel of Single and Compound BCR-ABL Mutants.* ASH 2013. Abstract 3992.

MUDr. Zuzana Sninská, PhD.

Klinika hematológie a transfuziológie
LF UK, SZU a UNB
Antolská 11, 851 07 Bratislava
zuzana.sninska@gmail.com

