

Odstawienie nilotinibu u pacjentki z przewlekłą białaczką szpikową i małopłytkowością będącą powikłaniem leczenia imatynibem

Discontinuation of nilotinib treatment in a patient with chronic myelogenous leukemia and thrombocytopenia induced by imatinib

Olga Grzybowska-Izydorczyk, Joanna Góra-Tybor

Klinika Hematologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Wojewódzkie Wielospecjalistyczne Centrum Onkologii i Traumatologii im. Mikołaja Kopernika w Łodzi

Streszczenie

Wprowadzenie do leczenia przewlekłej białaczki szpikowej (CML) leków z grupy inhibitorów kinaz tyrozynowych BCR-ABL1 znacząco zmieniło przebieg tej choroby oraz wpłynęło korzystnie na rokowanie. Dzięki celowanej terapii choroba, z nieuleczalnej, stała się przewlekłą, ze średnim czasem przeżycia porównywalnym z obserwowanym w populacji osób zdrowych. Ostatnie lata wskazują także, że jest pewna grupa pacjentów, w której można trwale zaprzestać leczenia. Jest to szczególnie ważne w przypadku wystąpienia objawów niepożądanych, które — występując nawet w niewielkim nasileniu — mogą trwale pogarszać jakość życia pacjenta. W artykule przedstawiono opis przypadku pacjentki z CML, u której po włączeniu imatynibu wystąpiła małopłytkowość o charakterze immunologicznym. Zastosowanie w drugiej linii nilotinibu nie spowodowało wycofania się cech immunotrombocytopenii, ale pozwoliło na pogłębienie odpowiedzi molekularnej mimo zmniejszenia dawki leku. Dzięki temu po kilku latach temu pacjentka okazała się odpowiednią kandydatką do zaprzestania leczenia.

Słowa kluczowe: przewlekła białaczka szpikowa, inhibitory kinazy tyrozynowej BCR-ABL1, odstawienie leczenia

Hematologia 2020; 11, supl. A: A5–A8

Abstract

Treatment of chronic myelogenous leukemia (CML) with BCR-ABL1 tyrosine kinase inhibitors (TKI) significantly changed the course of this disease and had a positive effect on prognosis. Thanks to targeted therapy, CML has transformed from an incurable disease with limited treatment options into a more indolent disease with survival comparable to that of the general population. Moreover, there is a certain group of patients who can be permanently discontinued from treatment. This is especially important in the case of TKI-related side effects, which may reduce the patient's quality

Adres do korespondencji: Olga Grzybowska-Izydorczyk, Klinika Hematologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Wojewódzkie Wielospecjalistyczne Centrum Onkologii i Traumatologii im. Mikołaja Kopernika w Łodzi, ul. Ciołkowskiego 2, 93–510 Łódź, e-mail: ogrzybowska@o2.pl

of life. In this article we present a case report of CML patient who developed immune thrombocytopenia after imatinib treatment. In the second-line nilotinib was used. Despite dose reduction (because of decreased platelet level) treatment with nilotinib allowed for deepening of the molecular response. Thanks to this, the patient turned out to be a suitable candidate for treatment discontinuation after a few years.

Key words: chronic myelogenous leukemia, BCR-ABL1 tyrosine kinase inhibitors, treatment discontinuation

Hematologia 2020; 11, supl. A: A5–A8

Wprowadzenie

W ostatnich 20 latach leczenie przewlekłej białaczki szpikowej (CML, *chronic myelogenous leukemia*) zmieniło się diametralnie. Dzięki zastosowaniu leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI, *tyrosine kinase inhibitors*) BCR-ABL1 średni czas przeżycia pacjentów jest porównywalny z obserwowanym w zdrowej populacji [1]. W prowadzonych od kilku lat badaniach klinicznych wykazano, że u pacjentów w głębokiej odpowiedzi molekularnej (DMR, *deep molecular response*) istnieje możliwość utrzymania remisji mimo zaprzestania leczenia (TFR, *treatment-free remission*). Istotnymi czynnikami zwiększającymi prawdopodobieństwo powodzenia są nie tylko długość leczenia za pomocą TKI, ale także utrzymywanie DMR na poziomie MR⁴ lub MR^{4,5} przez co najmniej kilka lat [2–4]. Zaprzestanie leczenia jest szczególnie istotne dla pacjentów, u których występują powikłania terapii. W artykule przedstawiono opis przypadku pacjentki z CML, u której po włączeniu imatynibu wystąpiła małopłytkowość, utrzymująca się po zmianie terapii na nilotynib. Zastosowanie w drugiej linii nilotynibu pozwoliło na pogłębienie odpowiedzi molekularnej i zakwalifikowanie pacjentki do odstawienia leku.

Opis przypadku

Czterdziestoletnia pacjentka, dotychczas zdrowa, została skierowana do kliniki hematologii w sierpniu 2015 roku z powodu podwyższonej leukocytozy ze współistniejącą niedokrwistością. Dodatkowo skarżyła się na postępujące w ciągu ostatnich 6 miesięcy osłabienie, zmniejszenie masy ciała (ok. 8 kg) oraz nawracające infekcje dróg oddechowych. W morfologii przy przyjęciu do kliniki stwierdzono: liczbę krwinek białych (WBC, *white blood count*) $93 \times 10^3/\mu\text{l}$, stężenie hemoglobiny (Hb) 10,3 g/dl i liczbę płytek krwi (PLT, *platelets*) $266 \times 10^3/\mu\text{l}$, a w rozmazie mikroskopowym odmłodzenie w układzie białokrwinkowym do poziomu blasta (5% blastów, 7% mielocytów, 12% metamielocytów, 15%

pałek, 36% segmentów, 9% bazofilów, 4% eozynofiliów, 12% limfocytów). W badaniach biochemicznych zwracała uwagę podwyższona aktywność dehydrogenazy mleczanowej ([LDH, *lactate dehydrogenase*] 581 j./l), bez innych nieprawidłowości. W badaniu przedmiotowym wykazano splenomegalię (4 cm poniżej lewego łuku żebrowego), potwierdzoną następnie w badaniu ultrasonograficznym (wielkość śledziony 17 cm). Wskaźniki ryzyka Sokala, Hasforda i EUTOS wskazywały na niskie ryzyko choroby, natomiast wskaźnik ELTS na ryzyko pośrednie. Na podstawie wykonanego mielogramu i badania cytogenetycznego szpiku (metodą wybarwienia odczynnikami Giemsy [GTG] i metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* [FISH, *fluorescence in situ hybridization*]) oraz badania molekularnego krwi obwodowej rozpoznano CML w fazie przewlekłej (CP, *chronic phase*) z obecnością translokacji wariantowej (9,22,16) i transkryptem b3a2.

2 września 2015 roku włączono leczenie imatynibem w standardowej dawce 400 mg/dobę. Po 3 tygodniach terapii w kontrolnej morfologii zaobserwowano obniżenie liczby PLT do $55 \times 10^3/\mu\text{l}$, (2. stopień wg CTCAE [*Common Terminology Criteria for Adverse Events*]). Przerwano leczenie, uzyskując po 2 tygodniach normalizację liczby PLT, co pozwoliło na powrót do podawania imatynibu w pierwotnej dawce. Po kolejnych 4 tygodniach leczenia ponownie pojawiła się małopłytkowość $65 \times 10^3/\mu\text{l}$. Po raz drugi przerwano leczenie oraz wykonano biopsję szpiku, która ujawniła cechy małopłytkowości immunologicznej (większość megakariocytów z zahamowaną czynnością płytkotwórczą). Zastosowano steroidoterapię (prednizon 1 mg/kg mc.), która pozwoliła na normalizację liczby PLT. Ponownie podjęto próbę włączenia imatynibu, jednak — ze względu na dwa epizody małopłytkowości w wywiadzie — w dawce zmniejszonej do 300 mg/dobę. Mimo redukcji dawki po kolejnych 3 tygodniach terapii w kontrolnej morfologii ponownie obserwowano małopłytkowość $40 \times 10^3/\mu\text{l}$. Zdecydowano wówczas o zmianie leczenia na TKI 2. generacji — nilotynib. W lutym 2016 roku rozpoczęto

leczenie nilotynibem w standardowej dawce (2×400 mg/d.). W kontrolnej morfologii, wykonanej po 4 tygodniach leczenia, ponownie stwierdzono obniżenie liczby PLT do $45 \times 10^3/\mu\text{l}$ (3. stopień wg CTCAE). Odstawiono nilotynib i powtórnie zastosowano steroidoterapię, uzyskując po 2 tygodniach wzrost liczby PLT do wartości $120 \times 10^3/\mu\text{l}$. Podjęto decyzję o powrocie do leczenia nilotynibem, jednak w mniejszej dawce 600 mg/dobę i jednocześnie kontynuowano steroidoterapię (prednizon 0,5 mg/d.). W ciągu kolejnych 2 tygodni dawkę prednizonu ograniczano aż do całkowitego odstawienia leku. W kolejnych badaniach morfologii wykonywanych w trakcie terapii nilotynibem w dawce 600 mg/dobę liczba PLT utrzymywała się w granicach $100\text{--}120 \times 10^3/\mu\text{l}$. W badaniu cytologicznym wykonanym po 3 miesiącach stosowania nilotynibu (maj 2016 r.) nadal były widoczne cechy immunologicznej małopłytkowości, a w badaniu cytogenetycznym metodą GTG nie stwierdzono obecności chromosomu *Philadelphia* (Ph) w żadnej z analizowanych metafaz oraz fuzji BCR-ABL1 w badaniu FISH (wcześniej translokacja wariantowa 9,22,16). W badaniu molekularnym z tego okresu potwierdzono DMR (BCR-ABL1: 0,00034%). W ciągu kolejnych 3 miesięcy terapii w kontrolnych badaniach morfologii obserwowano zmniejszenie liczby PTT do $70\text{--}80 \times 10^3/\mu\text{l}$. Ze względu na dalsze pogłębienie odpowiedzi molekularnej (w badaniu reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkryptazą [RT-PCR, *reverse transcription polymerase chain reaction*] z sierpnia 2016 r. poziom transkryptu BCR-ABL1 wynosił 0%) i nasilenie małopłytkowości podjęto decyzję o zmniejszeniu dawki nilotynibu do 400 mg/dobę (2×200 mg). W kolejnym badaniu morfologii liczba PLT wzrosła do $90 \times 10^3/\mu\text{l}$ i utrzymywała się na takim poziomie przez następne tygodnie. Przez cały okres występowania małopłytkowości o różnym stopniu nasilenia u pacjentki nie występowały objawy skazy małopłytkowej. W badaniach kontrolnych wykonywanych w kolejnych miesiącach terapii nilotynibem potwierdzano DMR na poziomie MR⁵.

W sierpniu 2019 roku, po 4 latach od rozpoznania CML i po 3,5 roku terapii nilotynibem, podjęto decyzję o zaprzestaniu leczenia w ramach programu lekowego. W badaniach molekularnych (RQ-PCR) wykonywanych w odstępach miesięcznych przez pierwsze pół roku (od września 2019 r. do lutego 2020 r.) po odstawieniu nilotynibu poziom transkryptu BCR-ABL1 wynosił 0%, a liczba PLT wahała się w granicach $90\text{--}100 \times 10^3/\mu\text{l}$. Pacjentka zgłaszała uczucie ogólnego zmęczenia i nasilenie potów, które utrzymywały się przez 4 tygodnie

od momentu odstawienia nilotynibu, a następnie całkowicie ustąpiły. Kolejne badania molekularne wykonywano co 6 tygodni, a w ostatnim wykonanym w sierpniu 2020 roku (rok bez leczenia) także nie wykazano obecności transkryptu BCR-ABL1. Obecnie pacjentka jest aktywna zawodowo, czuje się bardzo dobrze. Wyniki morfologii krwi pozostają stabilne, z liczbą PLT utrzymującą się na poziomie $100 \times 10^3/\mu\text{l}$ bez konieczności steroidoterapii.

Omówienie

Mimo ogólnego korzystnego profilu bezpieczeństwa stosowanie TKI może się wiązać z poważnymi zdarzeniami niepożądanymi, w tym toksycznością hematologiczną, taką jak niedokrwistość, leukopenia z neutropenią czy małopłytkowość. Najczęściej powikłania te występują na początku leczenia i są związane z supresją komórek BCR-ABL1-dodatnich w wyniku skutecznego leczenia TKI i małą rezerwą prawidłowych komórek szpiku [5]. Powikłania hematologiczne na początku terapii częściej występują u pacjentów z bardziej zaawansowaną chorobą, czyli u osób w tak zwanej późnej CP. Szacuje się, że powikłania hematologiczne co najmniej 3. stopnia występują u około 30% chorych leczonych imatynibem. U 20–25% obserwuje się neutropenię, a u 10% małopłytkowość, na ogół samoistnie ustępujące po kilkunastu tygodniach terapii [5–7]. Jednakże u części chorych powikłania hematologiczne mogą się wiązać z toksycznością leku wobec prawidłowych komórek krwiotwórczych. W przypadku imatynibu mielosupresja może być spowodowana zahamowaniem kinazy c-kit zaangażowanej we wczesne etapy hematopoezy. Jednak w badaniach *in vitro*, służących ocenie zdolności tworzenia kolonii przez komórki CD34+, wykazano jedynie minimalny hamujący wpływ leku [8]. Ponadto u pacjentów leczonych imatynibem z powodu nowotworów innych niż dotyczące układu krwiotwórczego, na przykład nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST, *gastrointestinal stromal tumors*) bardzo rzadko obserwuje się toksyczność hematologiczną (< 5%) [9]. W przypadku TKI 2. generacji — nilotynibu — neutropenia jest obserwowana rzadziej w porównaniu z imatynibem (10% vs. 20%), natomiast małopłytkowość występuje z podobną częstością (u ok. 10% pacjentów) [10, 11].

W przypadku opisaną wyżej pacjentki CML została rozpoznana we wczesnym stadium rozwoju, wskaźniki ryzyka Sokala, Hasforda i EUTOS wskazywały na niskie ryzyko choroby, a wskaźnik ELTS ryzyko pośrednie. U chorej wkrótce po

rozpoczęciu leczenia imatynibem obserwowano małopłytkowość 3. stopnia. W wykonanym mieilogramie opisano liczne, niepłytkujące magakariocyty, co mogło wskazywać na immunologiczną komponentę małopłytkowości. Przerwy w leczeniu, zmniejszenie dawki imatynibu i steroidoterapia skutkowały jedynie przejściowym zwiększeniem liczby PLT. Z tego względu podjęto decyzję o zmianie TKI na nilotynib. Podczas terapii nilotynibem również obserwowano obniżenie liczby PLT, wskutek czego podjęto decyzję o zmniejszeniu dawki leku z 800 do 600 mg/dobę. Pacjentka, przyjmując tę dawkę leku, osiągnęła głęboką, trwałą odpowiedź molekularną, co pozwoliło podjąć decyzję o odstawieniu leku po 3,5 roku terapii.

W licznych badaniach prowadzonych w ostatnich latach dowiedziono, że około 40% pacjentów długotrwale leczonych TKI i pozostających w DMR pozostaje w remisji mimo odstawienia leku [2–4]. Zgodnie z najnowszymi zaleceniami ELN (*European LeukemiaNet*) u pacjenta można podjąć próbę odstawienia TKI jeżeli: jest w pierwszej CP choroby, nie doświadczył wcześniej niepowodzenia terapii, występuje u niego typowy transkrypt BCR-ABL1, jest leczony TKI 2. generacji od co najmniej 4 lat, od co najmniej 2 lat pozostaje w DMR [12]. Opisywana pacjentka spełniała wszystkie wymienione kryteria (nieznacznie krótszy czas leczenia nilotynibem — 3,5 roku). Pacjentka spełniała również warunki odstawienia wymienione w obowiązującym w Polsce programie lekowym dla chorych na CML [13]. W programie tym wskazano możliwość odstawienia nilotynibu u pacjentów, u których w pierwszej linii leczenia stosowano imatynib, leczenie nilotynibem stosowano przez co najmniej 3 lata, a głęboka odpowiedź molekularna utrzymuje się przez minimum jeden rok bezpośrednio przed planowanym zaprzestaniem leczenia. Zgodnie z zaleceniami ELN i programu lekowego u pacjentki monitorowano poziom transkryptu BCR-ABL1 nie rzadziej niż co 4 tygodnie przez pierwsze 6 miesięcy od odstawienia nilotynibu, następnie co 6 tygodni przez kolejne 6 miesięcy, a obecnie — rok po odstawieniu nilotynibu — co 12 tygodni. Pacjentka pozostaje w DMR, z liczbą PLT utrzymującą się na poziomie $100 \times 10^3/\mu\text{l}$ bez konieczności stosowania steroidoterapii. Odstawienie leku jest również niezwykle istotne ze względu na ryzyko rozwinięcia się powikłań naczyniowych w przypadku wieloletniej terapii nilotynibem [12].

Piśmiennictwo

1. Goldman JM. Chronic myeloid leukemia: a historical perspective. *Semin Hematol.* 2010; 47(4): 302–311, doi: [10.1053/j.seminhematol.2010.07.001](https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2010.07.001), indexed in Pubmed: 20875546.
2. Etienne G, Guilhot J, Rea D, et al. Long-term follow-up of the French stop imatinib (STIM1) study in patients with chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2017; 35(3): 298–305, doi: [10.1200/JCO.2016.68.2914](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.68.2914), indexed in Pubmed: 28095277.
3. Campiotti L, Suter MB, Guasti L, et al. Imatinib discontinuation in chronic myeloid leukaemia patients with undetectable BCR-ABL transcript level: a systematic review and a meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2017; 77: 48–56, doi: [10.1016/j.ejca.2017.02.028](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.02.028), indexed in Pubmed: 28365527.
4. Saussele S, Richter J, Guilhot J, et al. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukaemia (EURO-SKD): a prespecified interim analysis of a prospective, multicentre, non-randomised, trial. *Lancet Oncol.* 2018; 19(6): 747–757, doi: [10.1016/s1470-2045\(18\)30192-x](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(18)30192-x), indexed in Pubmed: 29735299.
5. Sneed TB, Kantarjian HM, Talpaz M, et al. The significance of myelosuppression during therapy with imatinib mesylate in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase. *Cancer.* 2004; 100(1): 116–121, doi: [10.1002/cncr.11863](https://doi.org/10.1002/cncr.11863), indexed in Pubmed: 14692031.
6. Deininger MW, O'Brien SG, Ford JM, et al. Practical management of patients with chronic myeloid leukemia receiving imatinib. *J Clin Oncol.* 2003; 21(8): 1637–1647, doi: [10.1200/JCO.2003.11.143](https://doi.org/10.1200/JCO.2003.11.143), indexed in Pubmed: 12668652.
7. Fachi MM, Tonin FS, Leonart LP, et al. Haematological adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukaemia: A network meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2019; 85(10): 2280–2291, doi: [10.1111/bcp.13933](https://doi.org/10.1111/bcp.13933), indexed in Pubmed: 30907446.
8. Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E, et al. Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. *Nat Med.* 1996; 2(5): 561–566, doi: [10.1038/nm0596-561](https://doi.org/10.1038/nm0596-561), indexed in Pubmed: 8616716.
9. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med.* 2002; 347(7): 472–480, doi: [10.1056/NEJMoa020461](https://doi.org/10.1056/NEJMoa020461), indexed in Pubmed: 12181401.
10. Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, et al. ENESTnd Investigators. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2010; 362(24): 2251–2259, doi: [10.1056/NEJMoa0912614](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0912614), indexed in Pubmed: 20525993.
11. Wei G, Rafiyath S, Liu D. First-line treatment for chronic myeloid leukemia: dasatinib, nilotinib, or imatinib. *J Hematol Oncol.* 2010; 3: 47, doi: [10.1186/1756-8722-3-47](https://doi.org/10.1186/1756-8722-3-47), indexed in Pubmed: 21108851.
12. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al. European Leukemia-Net 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia.* 2020; 34(4): 966–984, doi: [10.1038/s41375-020-0776-2](https://doi.org/10.1038/s41375-020-0776-2), indexed in Pubmed: 32127639.
13. Program lekowy. Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej. <https://hematoonkologia.pl/upload/programy-lekowe/B.14-leczenie-pbsz-od-07-2019.pdf> (September 30, 2020).