

Leczenie pierwszego rzutu przewlekłej białaczki szpikowej inhibitorami kinazy tyrozynowej II generacji; droga do wyleczenia?

First-line chronic myeloid leukemia treatment with 2nd generation tyrosine kinase inhibitors; a path to cure?

Tomasz Sacha, Aleksander B. Skotnicki

Katedra Hematologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

Streszczenie

W badaniach nad leczeniem przewlekłej białaczki szpikowej w fazie przewlekłej inhibitorami kinaz tyrozynowych (TKI) II generacji wykazano ich większą skuteczność niż imatynibu. Całkowite odpowiedzi cytogenetyczne oraz większe i całkowite odpowiedzi molekularne uzyskano u większego odsetka pacjentów otrzymujących w leczeniu pierwszego rzutu dasatynib lub nilotynib w porównaniu z imatynibem. Odpowiedzi te osiągnęto znacznie szybciej niż w trakcie leczenia imatynibem. Dalsze badania ujawnią, czy te wyniki przełożą się na lepsze przeżycia wolne od zdarzeń niż uzyskiwane w trakcie terapii sekwencyjnej. Wczesne i jak najsilniejsze zablokowanie aktywności kinazy BCR-ABL1 może skutkować zmniejszeniem ryzyka nawrotu i progresji choroby. Wyniki badania STIM wskazują, że istnieje grupa chorych, o których — jeśli utrzyma się u nich całkowita odpowiedź molekularna po odstawieniu imatynibu — będzie można powiedzieć, że zostali wyleczeni. Istnieje możliwość, że zastosowanie TKI II generacji w leczeniu pierwszego rzutu powiększy w przyszłości tę grupę chorych.

Słowa kluczowe: przewlekła białaczka szpikowa, inhibitory kinaz tyrozynowych II generacji, leczenie pierwszego rzutu, możliwość wyleczenia

Hematologia 2011; 2, 3: 215–219

Abstract

Trials on therapy of newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase with 2nd generation tyrosine kinase inhibitors (TKI) established their superiority over imatinib. Complete cytogenetic remissions, major and complete molecular response rates were higher in patients receiving dasatinib or nilotinib as initial therapy than in patients treated with imatinib, and were achieved much faster. Further investigations will elucidate if this will result in better event-free survival than achieved with sequential therapy. Early and most potent inhibition of BCR-ABL1 kinase might result in reduction of relapse and progression risk. Results of STIM trial suggests that in some patients complete molecular response achieved with imatinib may continue indefinitely after stopping therapy, and could be equal to cure. It is possible that initial CML therapy with 2nd generation TKI could increase the number of those patients.

Key words: chronic myeloid leukemia, 2nd generation tyrosine kinase inhibitors, first line treatment, possibility to cure

Hematologia 2011; 2, 3: 215–219

Wprowadzenie

Ogromny postęp w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej (CML, *chronic myeloid leukemia*) trwa od ponad 10 lat, tj. od kiedy zarejestrowano imatynib — pierwszy z inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI, *tyrosine kinase inhibitor*). W krótkim czasie imatynib stał się lekiem pierwszego wyboru w terapii CML, jednak już w pierwszych latach jego stosowania pojawiły się przypadki oporności [1], co przyspieszyło badania nad TKI II generacji o większej sile blokowania kinazy BCR-ABL1, które wykazywały potencjał przełamania części mechanizmów oporności. Po potwierdzeniu skuteczności TKI II generacji w leczeniu chorych opornych na imatynib lub nietolerujących go, leki te zaczęto stosować w pierwszym rzucie terapii, uzyskując bardzo zachęcające rezultaty. Wobec potwierdzenia możliwości utrzymania się całkowitej odpowiedzi molekularnej (CMoLR, *complete molecular response*) mimo odstawienia imatynibu [2] w lekach tych pokłada się duże nadzieje na możliwość całkowitego wyleczenia CML.

Wyniki zastosowania TKI II generacji w pierwszym rzucie leczenia CML

Toczące się badania nad skutecznością TKI II generacji w leczeniu pierwszego rzutu CML w fazie przewlekłej wskazują, że zarówno odpowiedź cyto-genetyczna, jak i molekularna jest uzyskiwana znacznie szybciej przy ich użyciu niż w trakcie leczenia standardową dawką imatynibu wynoszącą 400 mg na dobę. Dotyczy to zarówno dazatynibu, jak i nilotynibu. W toku badania DASISION (*Dasatinib versus Imatinib Study in Treatment-Naive CML Patients*) odsetek całkowitych odpowiedzi cytogenetycznych (CCyR, *complete cytogenetic response*) po 6, 12, 18 i 24 miesiącach stosowania dazatynibu wynosił odpowiednio 73%, 85%, 86% oraz 86%, a w trakcie leczenia imatynibem: 59%, 73%, 79% i 82%. Różnica w zakresie częstości uzyskiwania większej odpowiedzi molekularnej (MMoLR, *major molecular response*) między chorymi leczonymi dazatynibem i imatynibem była jeszcze wyraźniejsza i w każdym z ocenianych punktów czasowych istotnie większa u chorych otrzymujących dazatynib, wynosząc 46% po 12 miesiącach i 64% po 24 miesiącach, w porównaniu z leczonymi imatynibem (odpowiednio 29% i 46%; $p < 0,0001$) [3], podobnie jak w przypadku odpowiedzi molekularnej z 4,5-logarytmiczną redukcją transkrypty BCR-ABL1 (MoLR^{4,5log}, *molecular response*^{4,5log}) odpowiadającej BCR-ABL1-ABL1 0,0032% [IS], której odsetek po 24 miesiącach wynosił 17% u chorych leczonych dazatynibem i 8% u pacjentów otrzymujących imaty-

nib. Poza surogatami odpowiedzi, takimi jak CCyR, MMoLR i MoLR^{4,5log}, niezwykle ważne są dane dotyczące przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression free survival*). Podając dazatynib w pierwszym rzucie, udało się zapobiec progresji choroby do fazy akceleracji (AP, *acceleration phase*) lub kryzy blastycznej (BP, *blastic phase*) u 7 chorych. Progresję do AP/BP odnotowano u 6 chorych leczonych dazatynibem oraz u 13 otrzymujących imatynib. Leczenie było w stanie kontynuować 77% chorych leczonych dazatynibem i 75% przyjmujących imatynib. Niehematologiczne działania niepożądane dazatynibu, poza wysiękami do opłucnej (w stopniu 3.–4. u < 1% pacjentów), występowały rzadziej niż w grupie lezonej imatynibem. Toksyczność hematologiczna była nieco większa u chorych otrzymujących dazatynib (stopnie 3.–4.: anemia — 11% v. 8%, małopłytkowość — 20% v. 11% i neutropenia — 25 v. 21%). Podobnie większą skuteczność leczenia CML obserwowano u chorych otrzymujących nilotynib w dawce 2 × 400 mg na dobę (n = 281) lub 2 × 300 mg na dobę (n = 282) w porównaniu z imatynibem w standardowej dawce 400 mg na dobę (n = 283) (badanie ENESTnd [*Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety in Clinical Trials of Newly Diagnosed Ph+ CML Patients*]). W przebiegu tego badania odsetki CCyR po 24 miesiącach wynosiły odpowiednio: 85%, 87%, 77%, odsetki uzyskiwanych MMoLR: 67%, 71%, 64%, a MoLR^{4,5log}: 21%, 26%, 10%, i w każdym z tych przypadków były znamienne wyższe u chorych otrzymujących nilotynib ($p < 0,01$). Istotne różnice na korzyść nilotynibu dotyczyły także progresji do AP/BP, z ewolucją klonalną włącznie (99,3% v. 93,2%), oraz PFS (98% v. 95,2%) [4]. Trwająca 24 miesiące obserwacja w toku badania ENESTnd wykazała, że w każdym z ocenianych punktów czasowych (po 6, 12 i 24 miesiącach) odsetek uzyskiwanych odpowiedzi suboptymalnych i niepowodzenia leczenia według kryteriów Europejskiej Sieci Białaczkowej (ELN, *European LeukemiaNet*) jest znamienne niższy wśród pacjentów leczonych nilotynibem niż u chorych otrzymujących imatynib i po 24 miesiącach wynosi odpowiednio 30%, 24% i 45% (odpowiedzi suboptymalne) oraz 4%, 4% i 16% (niepowodzenie leczenia). Odsetki odpowiedzi optymalnej po 24 miesiącach obserwacji, według kryteriów ELN, były znacznie wyższe u chorych leczonych nilotynibem w obu dawkach niż u osób przyjmujących imatynib i wynosiły odpowiednio 57%, 65% i 31%. Wyniki leczenia nilotynibem były znacząco lepsze niż terapii imatynibem, nawet jeśli podawano go w zwiększonej, z powodu odpowiedzi suboptymalnej lub niepowodzenia leczenia, dawce [5]. Obecnie istnieje możliwość wyboru dwóch różnych strategii leczenia CML w fazie przewlekłej. W pierw-

szej z nich zakłada się stosowanie imatynibu u wszystkich pacjentów z nowo rozpoznaną CML i zmianę leczenia w przypadkach oporności, odpowiedzi suboptymalnej lub nietolerancji, w drugiej natomiast wszyscy pacjenci z nowo rozpoznaną CML otrzymują TKI II generacji. Dostępne obecnie dane zawierają wyniki tylko jednej interwencji (np. imatinib jako leczenie pierwszego rzutu lub stosowanie TKI II generacji po niepowodzeniu leczenia imatynibem). Na podstawie dostępnego piśmiennictwa trudno ocenić skuteczność leczenia sekwencyjnego. Dane z badania IRIS (*International Randomized Study of Interferon and STI571*) wskazują, że 30–35% pacjentów wymaga zmiany terapii. Około połowa chorych opornych na imatinib uzyskuje CCyR w trakcie leczenia TKI II generacji, a 2-letnie PFS wynosi 64–81% [6, 7]. Przeżycie wolne od zdarzeń (EFS, *event free survival*) w grupie leczonych tylko imatynibem wynosi 81%, jednak po uwzględnieniu chorych odpowiadających na dalsze linie leczenia TKI można szacować, że przeżyje blisko 90% chorych, pozostając w CCyR.

W gestii dalszych badań pozostaje odpowiedź na pytanie, czy zastosowanie TKI II generacji w pierwszym rzucie leczenia fazy przewlekłej CML przyniesie lepsze długotrwałe rezultaty niż spodziewane po leczeniu sekwencyjnym [8]. Kluczowym zagadnieniem jest rozstrzygnięcie, czy szybkość uzyskiwanych odpowiedzi ma istotne znaczenie i przekłada się na EFS. Z całą pewnością chorzy, którzy nie osiągnęli wczesnej odpowiedzi, będą się zmagać z prawdopodobieństwem poprawy odpowiedzi lub wyższym ryzykiem progresji. Sugeruje się, że im dłuższy jest czas potrzebny do osiągnięcia CCyR, tym mniejsze są szanse na jej osiągnięcie i tym większe jest ryzyko progresji [7]. Wczesne wyniki randomizowanych badań nad skutecznością dazatynibu i nilotynibu w porównaniu z imatynibem stosowanym w leczeniu pierwszego rzutu CML wspierają hipotezę, że większe korzyści chorzy odnoszą z wczesnego uzyskania odpowiedzi na leczenie, ponieważ wyższym odsetkom osiąganych wczesnych odpowiedzi towarzyszy niższe ryzyko transformacji i progresji choroby.

Skutki niedostatecznego hamowania kinazy BCR-ABL1

Korzyści płynące z wczesnego zastosowania najbardziej skutecznych, najsilniejszych TKI wspierają także wyniki badań nad mechanizmami progresji CML. Niestabilność genetyczna jest zjawiskiem odgrywającym istotną rolę w progresji tej choroby do AP i BP. W jej rozwoju ważną rolę odgrywają procesy uszkodzające DNA, nasilane między innymi przez generowane pod wpływem aktywnie działają-

cej kinazy BCR-ABL1 wolne rodniki tlenowe [9]. Pod ich wpływem dochodzi między innymi do akumulacji uszkodzonego DNA i do zaburzeń procesów jego naprawy związanych ze znacznym ich przyspieszeniem i nieprawidłowym przebiegiem. Niestabilność genetyczna, powstająca wskutek działania między innymi opisanych wyżej mechanizmów, jest przyczyną obserwowanych w procesie progresji CML zaburzeń chromosomowych, pojawiają się mutacje *ABL1* i zmian ekspresji genów [10]. Zatem pozostawienie aktywnie działającej kinazy BCR-ABL1 bez skutecznego zahamowania jej działania istotnie przyczynia się do progresji CML, a jak najpełniejsze zablokowanie jej aktywności znacznie ogranicza ryzyko powstania niestabilności genetycznej wiodącej do progresji choroby. Kolejnym argumentem popierającym tezę o korzyściach z wczesnego zastosowania jak najsilniejszego TKI jest obserwacja dotycząca możliwości parakrynnego przekazywania oporności na imatynib i dazatynib przez komórki z mutacją *ABL1* komórkom niezmutowanym. Proces taki zaobserwowano w hodowlach komórkowych, a mechanizmem odpowiedzialnym za przekazanie oporności były: nadmierna ekspresja interleukiny-3, aktywacja dróg przekazywania sygnałów zależnych od MEK/ERK i JAK2/STAT5 oraz zmniejszenie ekspresji genu Bim [11]. Jak najszybsza redukcja liczby komórek białaczkowych z aktywną kinazą BCR-ABL1, wśród których mogą się znajdować komórki obciążone dodatkowo mutacją genu *ABL1*, może zatem zapobiec przekazywaniu oporności i rozwojowi tego zjawiska, które może doprowadzić do nawrotu lub progresji choroby. Ponadto w przebiegu CML obserwowane jest stopniowe uniezależnianie się nowotworowej hematopoezy od aktywności kinazy BCR-ABL1. Świadczą o tym przypadki ewolucji klonalnej wiodące do progresji choroby [10]. Podsumowując, uprawniony — bo potwierdzony w badaniach podstawowych oraz klinicznych — jest wniosek, że duża liczba komórek z genem *BCR-ABL1* pozostawiona bez należytej kontroli sama w sobie stanowi czynnik ryzyka rozwoju oporności na stosowane leczenie oraz może się przyczynić do progresji choroby.

Czy wyleczenie CML jest możliwe?

Niedawno zaprezentowano wyniki badania STIM (*Stop Imatinib*) obejmującego 100 pacjentów, u których odstawiono imatynib po osiągnięciu CMoIR utrzymującej się przez przynajmniej 2 lata. W badaniu uczestniczyło 49 pacjentów, którzy nigdy nie otrzymywali interferonu α (IFN- α). Spośród 69 pacjentów poddanych co najmniej 12-miesięcznej obserwacji (średnia 24 miesiące) u 42 (61%)

obserwowano ponowne pojawienie się produktu genu *BCR-ABL1*; u pozostałych utrzymywała się CMolR [2]. Analiza wielowariantowa wykazała, że płeć żeńska, krótszy okres leczenia imatynibem i wysoki wskaźnik Sokala w chwili rozpoznania były niezależnymi czynnikami ryzyka ponownego pojawienia się genu *BCR-ABL1*. Uprzednie leczenie IFN- α nie wpływało na powyższe ryzyko. Produkt genu *BCR-ABL1*, poza jednym przypadkiem, u wszystkich leczonych pojawił się w okresie do 7 miesięcy po odstawieniu imatynibu. Wszyscy pacjenci odpowiedzieli również na ponowne wdrożenie leczenia. Sugeruje to, że odstawienie imatynibu może być bezpieczne o tyle, o ile jest ściśle kontrolowane za pomocą badania metodą ilościowej polimerazowej reakcji łańcuchowej w czasie rzeczywistym (RQ-PCR, *real-time quantitative polymerase chain reaction*) oraz że w przypadku powyższego zjawiska nie powinno się stosować terminu „nawrót”, który powinien być zarezerwowany dla przypadków progresji toczącej się mimo stosowanego leczenia [12].

Bardzo intrygująca jest różnorodność przebiegu choroby po odstawieniu inhibitora — u części chorych dochodzi do wczesnego, ponownego pojawienia się produktu genu *BCR-ABL1*, u pozostałych zaś utrzymuje się CMolR. Pierwsze zjawisko można łatwo wytłumaczyć w oparciu o dotychczasową wiedzę o braku wrażliwości na imatynib białaczkowych komórek macierzystych. Wydaje się to potwierdzać wznowienie nowotworowej hematopoezy natychmiast po usunięciu czynnika blokującego — TKI. Dynamika zwiększania się populacji komórek z genem *BCR-ABL1* oceniana na około 1 log na miesiąc sugeruje, że białaczka (choroba resztkowa) tli się na poziomie 10^1 – 10^7 razy niższym niż poziom wykrywania genu *BCR-ABL1* w rutynowo wykonywanym badaniu RQ-PCR. Jest to całkowicie odmienna sytuacja niż dotycząca pacjentów z utrzymującą się CMolR kontynuujących leczenie. U nich ryzyko nawrotu choroby jest bardzo niskie niezależnie od profilu ryzyka przy rozpoznaniu [13]. Dlatego, prawdopodobnie, istnieje mechanizm biologiczny, który sprawia, że choroba w tej grupie pacjentów musi być kontrolowana za pomocą leczenia, nawet jeśli osiągnięta jest CMolR. Z analizy wielowariantowej wynika, że chorzy, u których ponownie, wcześniej pojawił się gen *BCR-ABL1* krócej przyjmowali imatynib niż osoby z CMolR utrzymującą się mimo zaprzestania leczenia. Na pierwszy rzut oka fakt ten można łatwo wytłumaczyć wielkością choroby resztkowej zależną od długości leczenia przed odstawieniem imatynibu, jednak wówczas należałoby

się spodziewać ponownego pojawiania się komórek z genem *BCR-ABL1* następującego raczej z dość stałą częstością w czasie u wszystkich pacjentów, a nie obserwowanej w badaniu STIM dychotomii. Prawdopodobnie zatem istnieje pewna wielkość choroby resztkowej — liczba komórek białaczkowych z genem *BCR-ABL1* konieczna do odnowienia nowotworowej hematopoezy. Być może, poniżej tej liczby klon komórek z genem *BCR-ABL1* traci swój „potencjał białaczkowy” i poddaje się kontroli mechanizmów immunologicznych, które stopniowo mogą doprowadzić do jego całkowitej eliminacji [12]. Można przypuszczać, że szybkość uzyskiwanych odpowiedzi cytogenetycznych i molekularnych obserwowana podczas leczenia TKI II generacji może się także przełożyć na głębokość uzyskiwanych odpowiedzi, a zatem szanse na uzyskanie progowej wielkości choroby resztkowej, poniżej której pozostanie ona pod kontrolą układu immunologicznego, za pomocą leczenia TKI II generacji stosowanego od początku terapii CML mogą być większe niż w trakcie leczenia pierwszego rzutu standardową dawką imatynibu. Z jednej strony, możliwość tak znaczącej redukcji klonu białaczkowego u większego odsetka pacjentów otrzymujących TKI II generacji w leczeniu pierwszego rzutu sugeruje poczyniona w badaniu STIM obserwacja, że większa szansa na utrzymanie CMolR mimo odstawienia imatynibu dotyczy chorych dłużej poddanych terapii tym lekiem. Z drugiej jednak strony, jeśli wielkość choroby resztkowej, o czym była mowa powyżej, jest cechą biologiczną charakteryzującą indywidualnie chorych na CML, wówczas może się okazać, że nie ulega ona modyfikacji pod wpływem zastosowanych TKI. Wtedy odsetek utrzymanych CMolR po zaprzestaniu leczenia może się nie zmienić mimo stosowania silniejszych TKI [12].

Wyniki badania STIM wciąż nie oznaczają możliwości swobodnego zaprzestania leczenia u chorych pozostających w CMolR. W celu kwalifikacji pacjentów do tego badania należało wskazać 5 negatywnych wyników uzyskanych metodą reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR, *polymerase chain reaction*) o dużej czułości w czasie ostatnich 2 lat leczenia [2]. Planowane zaprzestanie leczenia powinno się odbywać w ramach badania klinicznego, w przebiegu którego będzie zapewnione ściśle monitorowanie molekularne w laboratoriach wystandaryzowanych w zakresie definicji CMolR. Mahon i wsp. [2] ocenili, że kryteria kwalifikujące do odstawienia TKI spełnia około 10% chorych na CML. Przyjmując, że odsetek utrzymywanych CMolR mimo odstawienia leków wyniesie — podobnie jak

w badaniu STIM — około 40%, można uznać, że u około 4% pacjentów, prawdopodobnie, będzie można mówić o wyleczeniu. Być może, zastosowanie silniejszych TKI w pierwszym rzucie leczenia powiększy jeszcze odsetek potencjalnie wyleczonych z CML chorych.

Piśmiennictwo

1. O'Brien S.G., Guilhot F., Larson R.A. i wsp. Imatinib compared with interferon and low dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 994–1004.
2. Mahon F.X., Réa D., Guilhot J. i wsp. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre stop imatinib (sTiM) trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11: 1029–1035.
3. Hochhaus A., Shah N.P., Cortes J. i wsp. Efficacy and Safety of Dasatinib Compared with Imatinib in Patients with Newly Diagnosed Chronic Phase CML: minimum 24-Month Follow-up from the DASISION Trial. *Hematologica* 2011: abstrakt 1011.
4. Hochhaus A., Saglio G., le Coutre P. i wsp. Superior efficacy of nilotinib compared with imatinib in newly-diagnosed patients with chronic myeloid leukemia in chronic (CML-CP): ENESTnd minimum 24-month follow-up. *Hematologica* 2011: abstrakt 0484.
5. Saglio G., Hochhaus A., Guilhot F. i wsp. Nilotinib is associated with fewer treatment failures and suboptimal responses vs imatinib in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP): results from ENESTnd. *Hematologica* 2011: abstrakt 0145.
6. Hochhaus A., Baccarani M., Deininger M. i wsp. Dasatinib induces durable cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase with resistance or intolerance to imatinib. *Leukemia* 2008; 22: 1200–1206.
7. Kantarjian H., Giles F., Bhalla K. i wsp. Update on imatinib resistant chronic myeloid leukemia patients in chronic phase (CML-CP) on nilotinib therapy at 24 months: clinical response, safety, and long-term outcomes. *Blood* 2009; 114: abstrakt 1129.
8. Hochhaus A. Management of newly diagnosed chronic myeloid leukemia patients. *Haematology Education* 2011; 5: 120–126.
9. Koptyra M., Falinski R., Nowicki M.O. i wsp. BCR/ABL kinase induces self-mutagenesis via reactive oxygen species to encode imatinib resistance. *Blood* 2006; 108: 319–327.
10. Sawyers C.L., McLaughlin J., Witte O.N. Genetic requirement for Ras in the transformation of fibroblasts and hematopoietic cells by the Bcr-Abl oncogene. *J. Exp. Med.* 1995; 181: 307–313.
11. Liu J., Joha S., Idziorek T. i wsp. BCR-ABL mutants spread resistance to non-mutated cells through a paracrine mechanism. *Leukemia* 2008; 22: 791–799.
12. Deininger M. Curing CML with imatinib — a dream come true? *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2011; 8: 127–128.
13. Druker B.J., Guilhot F., O'Brien S.G. i wsp. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 2408–2417.