

Leczenie przewlekłej białaczki szpikowej w 2011 roku — dokument dotyczący polskich uzgodnień

Treatment of chronic myeloid leukemia in 2011 — the Polish consensus document

Podczas serii spotkań, które odbyły się w Warszawie i w Gdańsku w 2011 roku, panel polskich ekspertów w dziedzinie przewlekłej białaczki szpikowej (CML, *chronic myeloid leukemia*) dokonał przeglądu dostępnych danych dotyczących biologii i leczenia CML. Uzgodnienia ekspertów, opracowane na podstawie danych opublikowanych w ostatnim roku, ukazujących postęp w terapii CML, powinny być pomocne dla lekarzy, którzy zajmują się leczeniem tej choroby.

Na początku eksperci dokonali przeglądu istotnych danych dotyczących terapii chorych na CML sprzed okresu, w którym była możliwa terapia imatynibem (IM), tak aby móc się odnieść do ostatnich osiągnięć w tym zakresie. Przed „erą imatynibu” terapia interferonem alfa ($IFN\alpha$) wiązała się ze znaczną poprawą odpowiedzi w porównaniu z wcześniejszą terapią cytotoksyczną [1]. W badaniach jednośrodkowych całkowitą odpowiedź cytogenetyczną (CCyR, *complete cytogenetic response*) w grupie chorych leczonych $IFN\alpha$ uzyskiwano u 20–25%, jednak w badaniach wielośrodkowych odsetek CCyR wynosił mniej niż 10%. Należy zauważyć, że średni wiek chorych leczonych w ramach tych badań był znacznie niższy niż średnia wieku w momencie rozpoznania w populacji chorych na CML. Mediana czasu przeżycia chorych na CML w fazie przewlekłej w okresie przed wprowadzeniem terapii IM wynosiła 5–6 lat [2].

Dostęp do IM bardzo znacząco poprawił rokowanie chorych na CML w fazie przewlekłej i potwierdził skuteczność terapii inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI, *tyrosine kinase inhibitors*) u tych chorych [3]. Kluczowe znaczenie w leczeniu CML za pomocą TKI ma hamowanie białka BCR/ABL [4]. Coroczne aktualizacje wyników podstawowego ba-

dania klinicznego — IRIS (*International Randomized Study of Interferon and STI571*) — są publikowane i porównywane z danymi na temat leczenia chorych na CML za pomocą IM na całym świecie [5, 6].

Mimo niekwestionowanych korzyści ze stosowania IM w ostatniej dekadzie pojawiły się kluczowe wyzwania dla tego leku u chorych na CML [7–10]. Istotną kwestią jest nieprzestrzeganie zaleceń regularnego przyjmowania IM (*adherence*). Zagadnienie to jest uważane za jedno z ważniejszych wyzwań w osiągnięciu trwałego sukcesu w terapii TKI, a zwiększająca się świadomość tego faktu daje nadzieję na poprawę tego stanu [11]. Głównym problemem w terapii IM jest nieuzyskanie CCyR lub utrata wcześniej uzyskanej odpowiedzi na leczenie, szczególnie jeśli niepowodzenie leczenia następuje w czasie pierwszych 3 lat od rozpoznania, ponieważ wówczas prawdopodobieństwo progresji choroby do fazy akceleracji (AP, *accelerated phase*) lub fazy blastycznej (BP, *blastic phase*) jest największe. Na podstawie najnowszych danych dotyczących skuteczności terapii IM stajemy się coraz bardziej świadomi, że uzyskanie i utrzymanie większej odpowiedzi molekularnej (MMR, *major molecular response*) jest najistotniejszym parametrem obniżającym ryzyko progresji CML [7]. W tym kontekście zasadnicze znaczenie ma fakt, że większość chorych na CML leczonych długotrwale IM ma wykrywalną chorobę resztkową. Co więcej, ukazały się publikacje, w których wykazano, że komórki macierzyste *BCR/ABL1(+)* są bardziej odporne na działanie TKI niż komórki progenitorowe. Inhibitory kinazy tyrozynowej II generacji (dazatynib, nilotynib), które zostały zarejestrowane w leczeniu CML później niż IM, w praktyce klinicznej okazały się skuteczne u chorych opornych na IM lub nietolerujących tego

leku, ale nadal około 50% chorych na CML nie uzyskuje CCyR w przypadku ich stosowania w drugiej linii leczenia [12]. Niepowodzenie terapii IM, wyrażające się progresją do BP, nieuzyskaniem lub utratą MMR lub CCyR, jak również świadomość nieprzestrzegania zaleceń lekarskich w terapii CML, spowodowały rozpoczęcie badań klinicznych nad zastosowaniem TKI II generacji w leczeniu pierwszego rzutu u chorych na CML [13].

Ekspertsi dokonali dokładnej analizy wyników badań II fazy dotyczących zastosowania dazatynibu i nilotynibu u chorych z nowo rozpoznaną CML [14–16]. Częstość uzyskania CCyR i MMR była znacząco większa niż w dotychczasowych danych dotyczących zastosowania IM w tej populacji chorych. Dyskutowano również nad doniesieniem z konferencji ASH (*American Society of Hematology*) z 2010 roku, zaprezentowanym przez Rosti i wsp. [14], dotyczącym terapii nilotynibem w badaniu grupy GIMEMA (*Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Dell'Adulto*). Istotną informacją z tego badania jest to, że tylko u jednego chorego spośród 73 pacjentów, po okresie obserwacji wynoszącym 36 miesięcy, wystąpiła BP, co jest zgodne z danymi opublikowanymi w ramach randomizowanego badania ENESTnd (*Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety in Clinical Trials of Newly Diagnosed Ph+ CML Patients*) [14, 17, 18].

Badanie ENESTnd jest ważnym badaniem, do którego włączono 846 chorych z 217 ośrodków w 35 krajach. Chorych poddano randomizacji do jednej z 3 grup otrzymujących: nilotynib w dawce 300 mg 2 razy na dobę, nilotynib w dawce 400 mg 2 razy na dobę lub IM w dawce 400 mg raz na dobę. W grupie chorych leczonych IM możliwe było zwiększenie dawki do 800 mg 2 razy na dobę w przypadku wystąpienia odpowiedzi suboptymalnej według kryteriów ELN (*European LeukemiaNet*). W żadnej grupie chorych leczonych nilotynibem nie było możliwe zwiększenie dawki. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania był odsetek MMR uzyskanych w 12. miesiącu terapii. Drugorzędowymi punktami końcowymi były: odsetek CCyR, czas do uzyskania MMR i czas do progresji AP lub BP. Chorzy byli stratyfikowani w momencie randomizacji według wskaźnika prognostycznego Sokala. Najważniejszą kliniczną informacją z badania ENESTnd jest wykazanie, że w przypadku chorych otrzymujących nilotynib mniejsze jest prawdopodobieństwo progresji do AP lub BP niż u chorych leczonych IM [17]. W odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego, odsetek MMR (definiowanej jako zmniejszenie ilości transkryptu *BCR/ABL1* [IS, *International Scale* $\leq 0,0032\%$])

w 12. miesiącu terapii w grupach leczonych nilotynibem był znacząco większy niż w grupie leczonej IM: nilotynib 2 razy 300 mg/dobę w porównaniu z IM ($p < 0,0001$) oraz nilotynib 2 razy 400 mg/dobę w porównaniu z IM ($p = 0,0004$). Odsetek uzyskiwanych MMR w 24. miesiącu terapii był również istotnie większy w grupach otrzymujących nilotynib w porównaniu z chorymi leczonymi IM. Skumulowana częstość MMR w 24. miesiącu terapii wynosiła 44% w grupie leczonej IM w porównaniu z 71% (nilotynib 2 \times 300 mg) i 67% (nilotynib 2 \times 400 mg), przy p mniejszym niż 0,001 dla obu porównań. Mniej niż 2% chorych w każdej z grup leczonych nilotynibem utraciło MMR między 12. a 24. miesiącem terapii. Średnia dzienna przyjęta dawka wynosiła 594 mg w grupie leczonej nilotynibem w dawce 300 mg 2 razy na dobę oraz 776 mg w grupie leczonej nilotynibem w dawce 400 mg 2 razy na dobę. Odpowiednio 77% i 74% chorych w grupach leczonych nilotynibem w dawce 2 razy 300 mg i 2 razy 400 mg otrzymało zaplanowane dawki podczas 24-miesięcznej terapii. Po średnim czasie obserwacji, wynoszącym 24 miesiące, u 29% chorych leczonych IM dawkę leku zwiększano do 800 mg.

Ekspertsi zapoznali się również z założeniami badania ENEST1st (*Nilotinib in Newly Diagnosed Adult Philadelphia Chromosome and/or BCR-ABL Positive Chronic Myeloid Leukaemia in Chronic Phase*). Podkreślono znaczną liczbę polskich chorych włączonych do tego europejskiego badania, do którego zrekrutowano już ponad 800 chorych z nowo rozpoznaną CML. Chorzy włączani do tego badania otrzymują nilotynib w dawce 300 mg 2 razy na dobę. Terapię tę zaaprobowali ostatnio FDA (*Food and Drug Administration*) i EMEA (*European Medicines Evaluation Agency*) jako leczenie pierwszej linii u chorych na CML. Ekspertsi dyskutowali również nad ważnymi badaniami naukowymi prowadzonymi w ramach badania ENEST1st, w których mają zostać ocenione: przestrzeganie zaleceń lekarskich i farmakokinetyka nilotynibu, wpływ leku na komórki macierzyste, działanie immunomodulujące nilotynibu, a także niestabilność genetyczna i występowanie mutacji w obrębie *BCR/ABL1*.

Zwiększenie, szczególnie w Europie dzięki programowi EUTOS (*European Treatment and Outcome Study*), możliwości wykonywania standaryzowanych badań molekularnych spowodowało, że osiągnięcie i utrzymanie minimalnej choroby resztkowej (MRD, *minimal residual disease*) uznano za istotny cel w optymalizacji wyników leczenia. Na podstawie wyników badań IRIS i innych badań z zastosowaniem IM wykazano, że osiągnięcie MMR w porównaniu z uzyskaniem jedynie CCyR jest związane

z istotną poprawą rokowania u chorych na CML [19]. Uznanie tego faktu doprowadziło obecnie do przyjęcia MMR za najbardziej rygorystyczny surogat skuteczności terapii CML w fazie przewlekłej.

Eksperti odnieśli się ponadto do relatywnie małego postępu w terapii chorych z BP [20]. Zgodzono się z faktem, że faza przewlekła CML jest tą fazą choroby, w odniesieniu do której dokonano największego postępu terapeutycznego. Coraz większe znaczenie przywiązuje się do konieczności skrócenia okresu terapii CML, tak aby poprawić przestrzeganie zaleceń lekarskich w tej grupie chorych. Dane opublikowane na temat badania STIM (*Stop Imatinib*), prowadzonego przez grupę francuską, wzbudziły zainteresowanie potencjalną możliwością zakończenia terapii TKI u chorych na CML [21]. Wyniki tego badania wskazują, że w grupie pacjentów, którzy poprzednio uzyskali i utrzymali długotrwałą CMR (*complete molecular response*), przerwanie stosowania IM było możliwe, a chorzy nadal pozostawali w CMR. Utrzymanie CMR po odstawieniu IM dotyczyło najczęściej chorych, u których w momencie rozpoznania stwierdzano niski wskaźnik Sokala lub u tych, którzy przez co najmniej 50 miesięcy byli leczeni IM. Dane te wywołały dyskusję na temat zdefiniowania czasu, po którym można uznać chorego na CML za wyleczonego, oraz różnych definicji wyleczenia CML. Chorego można uznać za wyleczonego z CML wtedy, gdy nie stwierdza się u niego objawów choroby lub objawów związanych z terapią TKI przy jednoczesnym osiągnięciu akceptowalnego progu detekcji choroby (CMR), który jest związany z minimalnym ryzykiem wystąpienia wznowy choroby. Jednak podstawowym kryterium potwierdzającym wyleczenie CML jest możliwość zaprzestania leczenia TKI. W tym kontekście eksperci uznali za szczególnie ważne zwrócenie uwagi na odległe objawy niepożądane związane z TKI, które mogą wystąpić zarówno w trakcie, jak i po zaprzestaniu terapii lekami z tej grupy [13].

W rozważaniach nad nowymi możliwościami terapii pierwszego rzutu, które pojawiły się w ostatnich kilku latach, muszą być brane pod uwagę informacje na temat interakcji TKI z innymi kinazami niż kinaza tyrozynowa BCR/ABL w kontekście spektrum działania i objawów niepożądanych tej grupy leków [22–24]. Różnice te powinny być brane pod uwagę w wyborze określonego TKI w leczeniu pierwszego rzutu. Różne założenia w tworzeniu dazatynibu i nilotynibu potwierdzają różnice farmakologiczne istniejące między tymi lekami [25,

26]. Nilotynib był zaprojektowany jako ulepszona wersja IM, ze szczególnym naciskiem na stworzenie lipofilnych wiązań między lekiem a BCR/ABL, w porównaniu z IM, w którym występują wiązania wodorowe [25]. Te kluczowe zmiany powodują, że biorąc pod uwagę selektywność i siłę działania, nilotynib jest tym lekiem, którego pierwotnym celem jest kinaza BCR/ABL. Nilotynib zaprojektowano tak, aby poprawić właściwości farmakokinetyczne i uzyskać wysokie stężenia leku w komórkach i tym samym zwiększyć siłę i skuteczność działania leku u chorych z obecnością genu fuzyjnego *BCR/ABL1*.

Jednym z ważnych przykładów dotyczących selektywności TKI jest brak krzyżowej nietolerancji między IM i nilotynibem. Objawów nietolerancji nilotynibu nie obserwuje się nawet u chorych z wcześniejszymi ciężkimi, niehematologicznymi objawami niepożądanymi, które występowały podczas terapii IM. Wniosek z tych klinicznych obserwacji jest taki, że wiele spośród obserwowanych toksyczności IM to konsekwencja nieselektywnego działania leku, niezwiązanego z hamowaniem BCR/ABL.

Podsumowując, eksperci stwierdzili, że nilotynib w dawce 300 mg stosowany 2 razy na dobę jest skuteczniejszy (szybsza i głębsza odpowiedź molekularna) i bezpieczniejszy niż IM w terapii chorych z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej. Badanie ENEST1st będzie również pomocne w zrozumieniu potencjalnych czynników identyfikujących tych pacjentów, którzy nie odpowiadają na terapię TKI. Podkreślono konieczność prowadzenia dalszych badań nad nowymi lekami, które umożliwią uzyskanie odpowiedzi u tych chorych. W tym kontekście wymieniano połączenia nilotynibu z inhibitorami kinazy *Aurora* lub inhibitorami *Smoothed* [27–31].

Frank Giles
Andrzej Hellmann
Jerzy Hołowiecki
Aleksander Skotnicki
Krzysztof Warzocha

Oświadczenie

Powyższy dokument powstał na podstawie spotkań roboczych (*Advisory Board*), które były zorganizowane i sponsorowane przez firmę *Novartis Oncology*. Prezentowane w dokumencie stwierdzenia odzwierciedlają niezależne poglądy autorów.

Piśmiennictwo

1. Giles F.J., Aitchison R., Syndercombe-Court D., Schey S., Newland A.C. Recombinant alpha 2B interferon in combination with oral chemotherapy in late chronic phase chronic myeloid leukaemia. *Leuk. Lymphoma* 1992; 7: 99–102.
2. Noronha G., Cao J., Chow C.P. i wsp. Inhibitors of ABL and the ABL-T315I mutation. *Curr. Top. Med. Chem.* 2008; 8: 905–921.
3. Lyseng-Williamson K., Jarvis B. Imatinib. *Drugs* 2001; 61: 1765–1774; dyskusja 1775–1176.
4. Giles F.J., Cortes J.E., Kantarjian H.M. Targeting the kinase activity of the BCR-ABL fusion protein in patients with chronic myeloid leukemia. *Curr. Mol. Med.* 2005; 5: 615–623.
5. O'Brien S.G., Deininger M.W. Imatinib in patients with newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Semin. Hematol.* 2003; 40 (2 supl. 2): 26–30.
6. Kantarjian H.M., O'Brien S., Cortes J. i wsp. Imatinib mesylate therapy improves survival in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in the chronic phase: comparison with historic data. *Cancer* 2003; 98: 2636–2642.
7. Hochhaus A., O'Brien S.G., Guilhot F. i wsp. Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2009; 23: 1054–1061.
8. Deininger M. Resistance and relapse with imatinib in CML: causes and consequences. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2008; 6 (supl. 2): S11–S21.
9. Giles F.J. Treating imatinib resistance in the few in CML — a key step towards cure in all. *Leuk. Res.* 2010; 34: 1123–1124.
10. Cortes J., Jabbour E., Kantarjian H. i wsp. Dynamics of BCR-ABL kinase domain mutations in chronic myeloid leukemia after sequential treatment with multiple tyrosine kinase inhibitors. *Blood* 2007; 110: 4005–4011.
11. Ibrahim A.R., Eliasson L., Apperley J.F. i wsp. Poor adherence is the main reason for loss of CCyR and imatinib failure for CML patients on long term therapy. *Blood* 2011; 117: 3733–3736.
12. Swords R., Alvarado Y., Cortes J., Giles F.J. Second-generation tyrosine kinase inhibitors as therapy for chronic myeloid leukemia. *Curr. Hematol. Malig. Rep.* 2007; 2: 83–88.
13. Giles F.J., O'Dwyer M., Swords R. Class effects of tyrosine kinase inhibitors in the treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2009; 23: 1698–1707.
14. Rosti G., Palandri F., Castagnetti F. i wsp. Nilotinib for the front-line treatment of Ph(+) chronic myeloid leukemia. *Blood* 2009; 114: 4933–4938.
15. Cortes J.E., Jones D., O'Brien S. i wsp. Nilotinib as front-line treatment for patients with chronic myeloid leukemia in early chronic phase. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 392–397.
16. Cortes J.E., Jones D., O'Brien S. i wsp. Results of dasatinib therapy in patients with early chronic-phase chronic myeloid leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 398–404.
17. Giles F.J., Rosti G., Beris P. i wsp. Nilotinib is superior to imatinib as first-line therapy of chronic myeloid leukemia: the ENESTnd study. *Expert Rev. Hematol.* 2010; 3: 665–673.
18. Saglio G., Kim D.W., Issaragrisil S. i wsp. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 2251–2259.
19. Hochhaus A. Cytogenetic and molecular mechanisms of resistance to imatinib. *Semin. Hematol.* 2003; 40 (2 supl. 2): 69–79.
20. Giles F.J., DeAngelo D.J., Baccarani M. i wsp. Optimizing outcomes for patients with advanced disease in chronic myelogenous leukemia. *Semin. Oncol.* 2008; 35 (1 supl. 1): S1–S17; quiz S18–S20.
21. 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.
22. Rix U., Remsing Rix L.L., Terker A.S. i wsp. A comprehensive target selectivity survey of the BCR-ABL kinase inhibitor INNO-406 by kinase profiling and chemical proteomics in chronic myeloid leukemia cells. *Leukemia* 2010; 24: 44–50.
23. Rix U., Hantschel O., Dürnberger G. i wsp. Chemical proteomic profiles of the BCR-ABL inhibitors imatinib, nilotinib, and dasatinib reveal novel kinase and nonkinase targets. *Blood* 2007; 110: 4055–4063.
24. Kantarjian H.M., Baccarani M., Jabbour E., Saglio G., Cortes J.E. Second-generation tyrosine kinase inhibitors: the future of front-line CML therapy. *Clin Cancer Res.* 2011; 17: 1674–1683.
25. Weisberg E., Manley P.W., Breitenstein W. i wsp. Characterization of AMN107, a selective inhibitor of native and mutant Bcr-Abl. *Cancer Cell* 2005; 7: 129–141.
26. Vajpai N., Strauss A., Fendrich G. i wsp. Solution conformations and dynamics of ABL kinase-inhibitor complexes determined by NMR substantiate the different binding modes of imatinib/nilotinib and dasatinib. *J. Biol. Chem.* 2008; 283: 18292–18302.
27. Swords R., Alvarado Y., Giles F. Novel Abl kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia in blastic phase and Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Clin. Lymphoma Myeloma* 2007; 7 (supl. 3): S113–S119.
28. Giles F.J., Cortes J., Jones D., Bergstrom D., Kantarjian H., Freedman S.J. MK-0457, a novel kinase inhibitor, is active in patients with chronic myeloid leukemia or acute lymphocytic leukemia with the T315I BCR-ABL mutation. *Blood* 2007; 109: 500–502.
29. Dierks C., Beigi R., Guo G.R. i wsp. Expansion of Bcr-Abl-positive leukemic stem cells is dependent on Hedgehog pathway activation. *Cancer Cell* 2008; 14: 238–249.
30. Martinelli G. i wsp. New targets for Ph+ leukaemia therapy. *Best. Pract. Res. Clin. Haematol.* 2009; 22: 445–454.
31. Kelly K., Swords R., Mahalingam D. i wsp. Optimizing outcomes in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: comparative safety profiles of newer agents. *Leuk. Lymphoma* 2010; 51: 1399–1413.