

Skuteczne leczenie nilotinibem chorej na przewlekłą białaczkę szpikową z wtórną opornością na imatynib

Successful nilotinib therapy in the patient with chronic myelogenous leukemia with secondary resistance to imatinib

Ilona Seferyńska, Krzysztof Warzocha

Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

Streszczenie

Niepowodzenie leczenia i/lub nietolerancja imatynibu (IM) w pierwszej linii leczenia chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (CML) jest wskazaniem do zmiany leczenia na IM w większej dawce lub włączenia inhibitora kinazy tyrozynowej (TKI) drugiej generacji. Najczęstsza przyczyna nieskuteczności leczenia to wystąpienie mutacji genu *BCR-ABL1* warunkującej oporność na IM i nieprzestrzeganie przez pacjenta zaleceń dotyczących przyjmowania leku. Przedstawiono przypadek chorej, u której po 3 miesiącach terapii IM uzyskano całkowitą odpowiedź hematologiczną (CHR) i cytogenetyczną (CCyR). Po kolejnych 6 miesiącach stwierdzono utratę odpowiedzi cytogenetycznej. Wykazano obecność mutacji mogącej powodować oporność na IM. Włączono leczenie nilotinibem, uzyskując CHR, CCyR i większą odpowiedź molekularną.

Słowa kluczowe: przewlekła białaczka szpikowa, mutacje genu *BCR-ABL1*, niepowodzenie leczenia, imatynib, nilotinib

Hematologia 2013; 4, supl. B: 7–11

Abstract

Imatinib (IM) failure and/or intolerance in the first line treatment of patients with chronic myelogenous leukemia (CML) is an indication to change strategy into the higher doses of IM or second generation tyrosine kinase inhibitors (TKI). The main cause of treatment failure is BCR-ABL1 mutation and patient's nonadherence. The patient presented in this case was initially treated with standard dose of IM and after 3 months complete hematologic response (CHR) and complete cytogenetic response (CCyR) were achieved. After 6 months since then cytogenetic failure was observed. The presence of BCR-ABL1 mutation was revealed. Then, therapy with nilotinib was introduced and CHR, CCyR and major molecular response were again achieved.

Key word: chronic myelogenous leukemia, *BCR-ABL1* gene mutations, treatment failure, imatinib, nilotinib

Hematologia 2013; 4, supl. B: 7–11

Wprowadzenie

Wprowadzenie inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI, *tyrosine kinase inhibitor*) stanowiło przełom w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej (CML, *chronic myelogenous leukemia*). Pierwszy z nich — imatynib (IM) — wykazał znacząco większą skuteczność niż interferon alfa w skojarzeniu z arabinozydem cytozyny w badaniu IRIS (*International Randomised Study of Interferon and STI571*) [1, 2]. Wyniki tego badania stanowiły podstawę rejestracji IM w 2001 roku w leczeniu drugiego, a potem pierwszego rzutu w CML.

Dalsze analizy wyników leczenia w ramach badania IRIS dowiodły, że u wielu chorych nie jest możliwe uzyskanie optymalnych wyników terapii. Po 8 latach tylko 55% chorych przyjmowało IM, natomiast 45% przerwało leczenie. Przyczynami zaprzestania leczenia były: nieskuteczność terapii (16%), objawy niepożądane (6%), przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT, *hematopoietic stem cell transplantation*) (3%), zgon (3%) lub inne przyczyny (17%) [2].

Przyczyn niepowodzenia leczenia może być wiele, a najważniejsze z nich to: wystąpienie mutacji genu *BCR-ABL1* warunkującej oporność pierwotną lub wtórną na IM [3, 4], nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przyjmowania leku, zaburzenia wchłaniania w przewodzie pokarmowym [5, 6]. U części chorych leczenie zostaje przerwane z powodu wystąpienia toksyczności hematologicznej lub niehematologicznej.

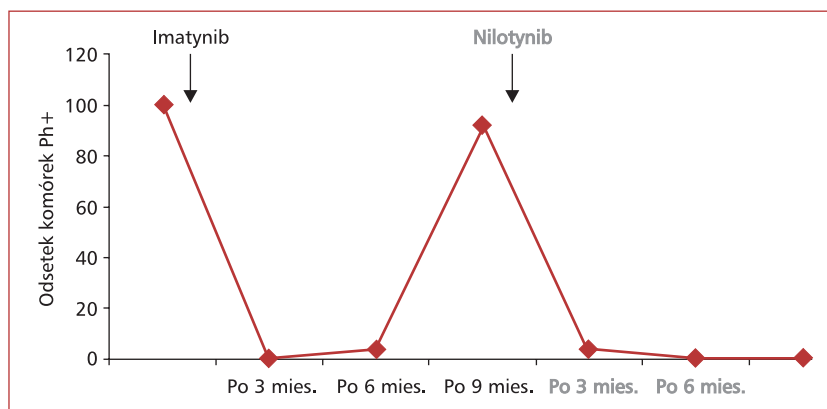
U pacjentów, u których leczenie pierwszej linii się nie powiodło, zalecane jest zwiększenie dawki IM albo włączenie inhibitora TKI drugiej generacji — nilotynibu lub dazatynibu [7]. Leki te cechuje większa skuteczność niż IM, zarówno w leczeniu drugiej, jak i pierwszej linii [8–10]. Wykazano, że skuteczność leczenia nilotynibem i dazatynibem jest podobna; różnią się przede wszystkim profilem toksyczności.

W pracy przedstawiono przypadek chorej, u której po 3 miesiącach leczenia IM uzyskano całkowitą odpowiedź hematologiczną (CHR, *complete hematologic response*) i cytogenetyczną (CCyR, *complete cytogenetic response*), jednak z wysokim poziomem transkryptu *BCR-ABL1*. Po kolejnych 6 miesiącach stwierdzono utratę CCyR. Badanie w kierunku mutacji genu *BCR-ABL1* wykazało obecność mutacji mogącej powodować oporność na IM. Włączono leczenie nilotynibem, uzyskując CHR, CCyR i większą odpowiedź molekularną (MMR, *major molecular response*).

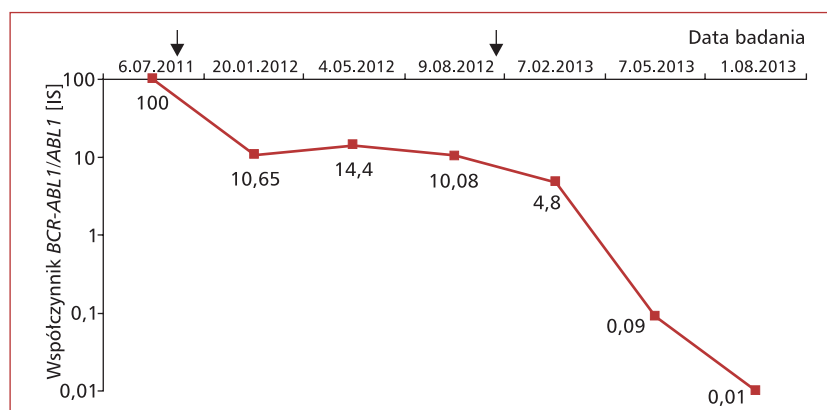
Opis przypadku

W lipcu 2011 roku u 60-letniej kobiety rozpoznano CML w fazie przewlekłej. W chwili przyjęcia do kliniki nie stwierdzano objawów związanych z białaczką, obserwowano natomiast prawostronny niedowład połowiczny i afazję ruchową, które wystąpiły po pęknięciu tętniaka tętnicy środkowej mózgu w 2005 roku. Zastosowano wówczas leczenie operacyjne; tętniak został zaklipsowany, usunięto krwaki. Stan neurologiczny chorej pozostawał stabilny przez kolejne lata. Przy przyjęciu chorej do kliniki śledziona i wątroba nie były powiększone. W morfologii krwi liczba krwinek białych (WBC, *white blood cells*) wynosiła 109 G/l, stężenie hemoglobiny (Hb) — 13,1 g/dl, a liczba płytek (PLT, *platelets*) — 354 G/l. W rozmazie krwi stwierdzono 2% promielocytów, 7% mielocytów, 9% metamielocytów, 13% granulocytów pałeczkowatych, 51% granulocytów podzielonych, 4% granulocytów zasadochłonnych, 5% limfocytów i 9% monocytów. Badanie szpiku kostnego (BM, *bone marrow*) wykazało zwiększoną komórkowość z pobudzeniem układu białokrwinkowego, w kariotypie — obecność translokacji t(9;22)(q34;q11.2) we wszystkich 25 przeanalizowanych metafazach, zaś w badaniu metodą RT-PCR (*reverse-transcriptase polymerase chain reaction*) stwierdzono obecność transkryptu *BCR-ABL1* p210. Wskaźnik Sokala wynosił 0,73 (niski), a wskaźnik Hasforda — 871 (pośredni).

Po ustaleniu wstępnego rozpoznania włączono leczenie cytoredukcyjne hydroksymocznikiem, co spowodowało zmniejszenie liczby WBC. Po uzyskaniu wyników badań genetycznych, począwszy od 4 sierpnia 2011 roku, włączono IM w dawce 400 mg/dobę. W czasie leczenia wystąpiła małopłytkowość 3. i 4. stopnia według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) i z tego powodu IM okresowo odstawiano, a następnie zalecono dawkę 300 mg/dobę. Po 3 miesiącach leczenia uzyskano CHR z małopłytkowością 2. stopnia według WHO, w badaniu cytogenetycznym stwierdzono CCyR, a w badaniu molekularnym metodą RQ-PCR (*real-time quantitative polymerase chain reaction*) — 10,65% transkryptu *BCR-ABL1*. W związku z uzyskaniem CCyR zalecono kontynuację leczenia IM w dawce 300 mg/dobę. Po kolejnych 3 miesiącach utrzymywała się remisja hematologiczna, w badaniu cytogenetycznym stwierdzono 1 metafazę Ph+ na 25 zbadanych (4%), zaś w badaniu RQ-PCR wykazano 14,4% transkryptu *BCR-ABL1*. Z po-



Rycina 1. Odpowiedź cytogenetyczna na leczenie imatynibem i nilotynibem; mies. — miesiąc
Figure 1. Cytogetic response to treatment with imatinib and nilotinib; mies. — month



Rycina 2. Odpowiedź molekularna na leczenie; od 4.08.2011 — imatynib, od 24.11.2012 — nilotynib
Figure 2. Molecular response to treatment; since 4.08.2011 — imatinib, since 24.11.2012 — nilotinib

wodu utraty odpowiedzi cytogenetycznej i wzrostu odsetka transkryptu zlecono dalsze leczenie IM w dawce zwiększonej do 400 mg/dobę. Po następnych 3 miesiącach terapii, przy utrzymującej się odpowiedzi hematologicznej, stwierdzono dalszą utratę odpowiedzi cytogenetycznej z obecnością 92% komórek Ph+. Wykonano badanie w kierunku mutacji genu *BCR-ABL1* i stwierdzono obecność mutacji M351T. Może ona powodować pierwotną lub wtórną oporność na IM [11].

24 listopada 2012 roku włączono leczenie drugiej linii nilotynibem w dawce 800 mg/dobę. Nie obserwowano toksyczności hematologicznej ani niehematologicznej. Po 3 miesiącach stwierdzono CHR i częściową odpowiedź cytogenetyczną (PCyR, *partial cytogenetic response*) z obecnością 4% metafaz Ph+, a w badaniu molekularnym — redukcję ilości transkryptu do 4,77% *BCR-ABL1*. Po dalszych 3 miesiącach uzyskano CCyR

i MMR (0,09% transkryptu *BCR-ABL1*). Po kolejnych 3 miesiącach nastąpiło dalsze zmniejszenie ilości transkryptu *BCR-ABL1* do 0,01%. Leczenie nilotynibem jest kontynuowane. Wyniki leczenia IM i nilotynibem przedstawiono na rycinach 1 i 2.

Dyskusja

Na podstawie wyników badania IRIS w 2009 roku eksperci Europejskiej Sieci Białaczkowej (ELN, *European LeukemiaNet*) wyodrębnili punkty czasowe, w których należy ocenić efekty leczenia IM. Zalecono badania po 3, 6, 12 i 18 miesiącach terapii [7]. Zdefiniowano kryteria odpowiedzi optymalnej, suboptymalnej i niepowodzenia leczenia w jego poszczególnych okresach. Po 3 miesiącach leczenia odpowiedzi optymalnej odpowiada uzyskanie CHR oraz Ph+ o wartości mniejszej lub równej 65%, natomiast niepowodzeniu terapii — brak CHR.

Po 6 miesiącach leczenia za odpowiedź optymalną uważano odsetek komórek Ph+ mniejszy lub równy 35% (PCyR), po 12 miesiącach leczenia — uzyskanie CCyR, a po 18 miesiącach leczenia — MMR. Zarówno niepowodzenie terapii, jak i nietolerancja IM była wskazaniem do zmiany leczenia na IM w większej dawce lub włączenia TKI drugiej generacji [12]. Odrębny problem stanowiło postępowanie w przypadku odpowiedzi suboptymalnej, ponieważ w odniesieniu do niej nie zdefiniowano jednoznacznych zaleceń.

W 2013 roku ELN opublikowała uaktualnione kryteria oceny odpowiedzi na leczenie za pomocą TKI w pierwszej i drugiej linii oraz zalecenia terapeutyczne w poszczególnych punktach czasowych [13]. W aktualnych zaleceniach większe znaczenie ma stopień odpowiedzi molekularnej w poszczególnych punktach czasowych. Po 3 miesiącach leczenia odpowiedzią optymalną jest redukcja ilości transkryptu *BCR-ABL1* do wartości równej lub mniejszej niż 10% i/lub redukcja Ph+ do wartości 35% lub niższej (PCyR), zaś niepowodzenie leczenia to brak CHR i/lub Ph+ powyżej 95%, z kolei po 6 miesiącach leczenia — redukcja ilości transkryptu *BCR-ABL1* do 1% lub mniej i/lub redukcja Ph+ do 0 (CCyR). Odpowiedzią optymalną po 12 miesiącach leczenia jest MMR. Szczególne znaczenie prognostyczne w terapii wszystkimi TKI ma odpowiedź molekularna po 3 miesiącach leczenia, ponieważ spadek ilości transkryptu do 10% lub poniżej tej wartości ma korzystne znaczenie prognostyczne dla dalszych wyników leczenia. Taką korelację wykazano już zarówno u chorych leczonych IM w badaniu IRIS, jak i u chorych leczonych inhibitorami drugiej generacji [14–17].

U opisanej pacjentki po 3 miesiącach leczenia IM, początkowo w dawce 400 mg/dobę, następnie 300 mg/dobę z powodu nawracającej małopłytkowości, uzyskano CHR, CCyR, a ilość transkryptu *BCR-ABL1* wynosiła 10,65%. Wyniki te wskazują na odpowiedź optymalną, zgodnie z kryteriami ELN z 2009 roku. Według nowych zaleceń z 2013 roku taką odpowiedź należałoby określić jako niepowodzenie. Opisany przypadek potwierdza również, że zmniejszenie ilości transkryptu *BCR-ABL1* do wartości nie mniejszej niż 10% po 3 miesiącach leczenia jest czynnikiem o niekorzystnym rokowaniu.

U chorej kontynuowano podawanie IM w dawce 300 mg/dobę. Po 6 miesiącach terapii stwierdzono CHR, pojawienie się 1 metafazy Ph+ na 24 Ph– oraz zwiększenie ilości transkryptu *BCR-ABL1* do 14,44%. Taki wynik leczenia należy ocenić jako utratę odpowiedzi u chorej, jednak — ze względu na stosowanie dawki suboptymalnej i jed-

noczesne ustąpienie małopłytkowości — zdecydowano o kontynuowaniu IM w dawce 400 mg/dzień. W kolejnych badaniach kontrolnych, wykonanych po 9 miesiącach leczenia, wykazano dalszą utratę odpowiedzi cytogenetycznej ze wzrostem do 92% ilości komórek Ph+. Przeprowadzono badanie w kierunku mutacji genu *BCR-ABL1* i stwierdzono obecność mutacji M351T, która może powodować oporność na leczenie IM, przy zachowanej wrażliwości na TKI drugiej generacji. Mutacje są jedną z najczęstszych przyczyn oporności pierwotnej lub wtórnej na TKI i zawsze w przypadku braku efektu leczenia należy zbadać ich obecność.

U opisywanej chorej w drugiej linii leczenia zastosowano nilotynib. Po 3 miesiącach uzyskano optymalną odpowiedź według kryteriów ELN zarówno z 2009 roku, jak i z 2013 roku, tj. zmniejszenie poniżej 10% ilości transkryptu *BCR-ABL1* oraz redukcję poniżej 35% Ph+. Po 6 miesiącach leczenia uzyskano CHR, CCyR, MMR, a po 9 miesiącach nadal utrzymywała się MMR.

Przedstawiono opis przypadku pacjentki z wtórną opornością na IM wywołaną obecnością mutacji genu *BCR-ABL1*. W drugiej linii leczenia zastosowano nilotynib, uzyskując optymalną odpowiedź na leczenie. Przebieg leczenia chorej dokładnie monitorowano, wykonując badania kontrolne — częstsze w przypadku wątpliwości dotyczących rodzaju odpowiedzi zgodnie z zaleceniami ELN — oraz badanie mutacji genu *BCR-ABL1* przy pojawieniu się wtórnej oporności. Wyniki tych badań posłużyły zmianie leczenia i uzyskaniu optymalnej odpowiedzi.

Piśmiennictwo

1. 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.
2. Deiniger M., O'Brien S.G., Guilhot F. i wsp. International randomized study of interferon and STI571 (IRIS) 8-year follow-up: sustained survival and low risk for progression in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with imatinib. *Blood* 2009; 114: abstrakt 1126.
3. Soverini S., Hochhaus A., Nicolini F.E. i wsp. BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: recommendations from an expert panel on behalf of European LeukemiaNet. *Blood* 2011; 118: 1208–1215.
4. Redaelli S., Piazza R., Rostagno R. i wsp. Activity of bosutinib, dasatinib, and nilotinib against 18 imatinib-resistant BCR/ABL mutants. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 469–471.
5. Marin D., Bazeos A., Mahon F.X. i wsp. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 2381–2388.
6. Noens L., van Lierde M.A., De Bock R. i wsp. Prevalence, determinants, and outcomes of nonadherence to imatinib therapy

- in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study. *Blood* 2009; 113: 5401–5411.
7. Baccarani M., Cortes J., Pane F. i wsp. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 6041–6051.
 8. Garcia-Gutierrez V., Herrera P., Abalo L.L. i wsp. Impact of second-generation tyrosine kinase inhibitors as second line treatment for patients with chronic myeloid leukemia. *Blood* 2011; 118: abstrakt 3780.
 9. Giles F.J., Abruzzese E., Rosti G. i wsp. Nilotinib is active in chronic and accelerated phase chronic myeloid leukemia following failure of imatinib and dasatinib therapy. *Leukemia* 2010; 24: 1299–1301.
 10. Cortes J., Kim D.W., Raffoux E. i wsp. Efficacy and safety of dasatinib in imatinib-resistant or — intolerant patients with chronic myeloid leukemia in blast phase. *J. Clin. Oncol.* 2008; 22: 2176–2183.
 11. Soverini S., Hochhaus A., Nicolini F.E. i wsp. BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: recommendations from an expert panel on behalf of European LeukemiaNet. *Blood* 2011; 118: 1208–1215.
 12. Marin D., Milojkovic D., Olavarria E. i wsp. European LeukemiaNet criteria for failure or suboptimal response reliably identify patients with CML in early chronic phase treated with imatinib whose eventual outcome is poor. *Blood* 2008; 112: 4437–4444.
 13. Baccarani M., Deininger M.W., Rosti G. i wsp. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* 2013; 122: 872–884.
 14. Hochhaus A., Saglio G., Chuah C. i wsp. Dasatinib and imatinib-induced reductions in BCR-ABL transcript levels below 10% at 3 months are associated with improved responses in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP): analysis of molecular response kinetics in the DASISION Trial. *Blood* 2011; 118: abstrakt 2767.
 15. Hanfstein B., Müller M.C., Erben P. i wsp.; for the SAKK, and for the German CML Study Group. Molecular and cytogenetic response after 3 months of imatinib treatment is predictive for the risk of disease progression and death in newly diagnosed chronic myeloid leukemia patients — a follow-up analysis of the German CML study IV. *Blood* 2011; 118: abstrakt 783.
 16. Hughes T.P., Hochhaus A., Branford S. i wsp. Long-term prognostic significance of early molecular response to imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia: an analysis from the International Randomized Study of Interferon and STI571 (IRIS). *Blood* 2010; 116: 3758–3765.
 17. Hochhaus A., Hughes T.P., Saglio G. i wsp. Outcome of patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase based on early molecular response and factors associated with early response: 4-year follow-up of data from ENESTnd (evaluating nilotinib efficacy and safety in clinical trials newly diagnosed patients). *Blood* 2012; 120: abstrakt 21.