

Skuteczność inhibitorów kinazy tyrozynowej po wieloletniej terapii cytoredukcyjnej w przebiegu przewlekłej białaczki szpikowej

The efficacy of tyrosine kinase inhibitors after long-term cytostatic therapy of chronic myelogenous leukemia

Małgorzata Rażny, Paweł Szwedyk

Oddział Hematologii i Chorób Wewnętrznych, Szpital Specjalistyczny im. Ludwika Rydygiera, Kraków

Streszczenie

Przewlekła białaczka szpikowa (CML) do czasu wprowadzenia inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI) była schorzeniem nowotworowym o określonym czasie przeżycia wynoszącym w granicach 4–5 lat; zaledwie 3% chorych uzyskiwało 10-letnie przeżycie. Wprowadzenie TKI pozwoliło radykalnie zmienić rokowanie w tym schorzeniu. W niniejszym artykule przedstawiono przypadek chorej z rozpoznaniem CML i blisko 20-letnią terapią, wyjściowo leczoną hydroksymocznikiem i busulfanem, a następnie TKI I i II generacji.

Słowa kluczowe: przewlekła białaczka szpikowa, imatynib, oporność, terapia inhibitorami kinazy tyrozynowej drugiej generacji, nietolerancja

Hematologia 2017; 8, supl. B: B1–B4

Abstract

Chronic myelogenous leukemia (CML) until tyrosine kinase inhibitors (TKI) were introduced, was a malignant disease with a definite survival time of 4–5 years, only 3% of patients achieved 10 years survival. Introduction of TKI has allowed to radically change the prognosis in this disease. In this article, a case of female patient, diagnosed with CML, with nearly 20 years of therapy, initially treated with hydroxycarbamide and busulfan followed by TKI 1st and 2nd generation is presented.

Key words: chronic myelogenous leukemia, resistance to imatinib, therapy with second generation tyrosine kinase inhibitors, intolerance

Hematologia 2017; 8, supl. B: B1–B4

Opis przypadku

Pacjentka w wieku 62 lat, z ustalonym w 1998 roku rozpoznaniem przewlekłej białaczki szpikowej (CML, *chronic myelogenous leukemia*), na podstawie badania cytologicznego szpiku kostnego i badania fosfatazy alkalicznej granulocytów (FAG), trafiła do ośrodka w 2007 roku. Wyniki morfologii przy

przyjęciu były następujące: liczba leukocytów (WBC, *white blood count*) 36 G/l, stężenie hemoglobiny (Hb) 11,4 g/dl, liczba płytek krwi (PLT, *platelets*) 194 G/l. Pacjentka w latach 1998–2007 początkowo otrzymywała busulfan, następnie hydroksykarbamid — łącznie przez 9 lat. W badaniach weryfikujących potwierdzono rozpoznanie CML w fazie przewlekłej z obecnym chromosomem

Adres do korespondencji: Małgorzata Rażny, Oddział Hematologii i Chorób Wewnętrznych, Szpital Specjalistyczny im. Ludwika Rydygiera w Krakowie, Os. Złotej Jesieni 1, 31–926 Kraków, tel. 12 646 84 20, faks 12 646 89 46, e-mail: m.razny@wp.pl

Filadelfia (Ph, *Philadelphia*) oraz genem fuzyjnym *BCR-ABL1* z transkryptem b2a2.

Pacjentkę w październiku 2007 roku zakwalifikowano do leczenia według programu terapeutycznego imatynibem w dawce 400 mg/dobę. Po 3 miesiącach chora uzyskała odpowiedź hematologiczną. Przeprowadzona po 12 miesiącach ocena odpowiedzi cytogenetycznej wykazywała nadal obecność w 100% komórek chromosomu Ph. Wynik wykonanego wówczas badania oporności był negatywny; nie wykazano obecności mutacji w genie *BCR-ABL1*. Wobec niepowodzenia terapii w lutym 2009 roku wdrożono leczenie inhibitorem II generacji — dazatynibem — w dawce 100 mg/dobę. Pacjentka była obciążona cukrzycą leczoną lekami doustnymi. Po 12 miesiącach terapii chora uzyskała całkowitą odpowiedź cytogenetyczną, natomiast poziom transkrypty *BCR-ABL1*, który oznaczony w 3. miesiącu terapii osiągnął wartości SI poniżej 10%, w kolejnych kontrolach pozostawał w granicach między 3% a 0,39%, nie spełniając kryteriów większej remisji molekularnej (MMR, *major molecular response*). W trakcie terapii dazatynibem okresowo zmniejszono dawki do 75 mg/dobę z powodu powikłań hematologicznych 3. stopnia według powszechnych kryteriów terminologicznych dla zdarzeń niepożądanych (CTCAE, *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) w postaci małopłytkowości z nadirem 24 G/l. Ze względu na długi wywiad terapii mielotoksycznej zachowywano ostrożność w dawkowaniu dazatynibu. Uzyskano odpowiedź suboptymalną według kryteriów ELN (*European LeukemiaNet*) z 2009 roku. Pacjentka niechętnie podchodziła do zmiany terapii zwiększającej liczbę tabletek i częstość dawkowania.

W lutym 2016 roku chora trafiła na oddział, skarżąc się na duszność wysiłkową, osłabienie i spadek tolerancji wysiłku. W badaniu obrazowym klatki piersiowej potwierdzono obustronnie wysięk w obu jamach opłucnowych, przy prawidłowym badaniu echokardiograficznym. Badania morfologii pozostawały w normie: WBC 4,49 G/l, stężenie Hb 10,9 g/dl, liczba PLT 166 G/l, podobnie jak badania biochemiczne. Pacjentka utrzymywała całkowitą remisję cytogenetyczną (CCR, *complete cytogenetic response*), w kolejnym badaniu mechanizmu oporności nie wykryto mutacji genu *BCR-ABL1*. Z powodu braku uzyskania większej odpowiedzi molekularnej i wystąpienia działań niepożądanych podjęto decyzję o zmianie terapii na kolejny inhibitor kinazy tyrozynowej (TKI, *tyrosine kinase inhibitor*) II generacji.

Pacjentka otrzymała nilotynib w dawce 800 mg/dobę. Po 6 miesiącach pozostawała w CCR.

W 3. miesiącu od wdrożenia nilotynibu poziom transkrypty *BCR-ABL1* osiągnął wartość SI poniżej 10%. Molekularne kontrole od września 2016 do sierpnia 2017 roku wykazały wahania poziomu transkrypty w skali IS między 0,3% a 0,2%, czyli chora również nie uzyskała MMR, ale w kolejnych kontrolach przeprowadzonych w ciągu 18 miesięcy obserwowano pogłębiającą się odpowiedź molekularną (ostatni wynik na poziomie SI 0,2%). W lipcu 2017 roku pacjentka była hospitalizowana na oddziale chorób zakaźnych i hepatologii z powodu wzrostu wskaźników wątrobowych, które odniesiono do wdrożonej ze wskazań dermatologicznych terapii hydroksychlorochiną (Plaquenil®); po odstawieniu leku wartości transaminaz unormowały się.

Dyskusja

Wprowadzony do terapii CML w 1998 roku imatynib jako TKI I generacji pozwala na uzyskanie około 70% skutecznych odpowiedzi [1–3]. Dla większości pacjentów z CML oznacza to wydłużenie czasu przeżycia wolnego od zdarzeń (EFS, *event-free survival*), czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS, *progression-free survival*) oraz przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*). U około 30% chorych terapia imatynibem pozostaje nieskuteczna, co może wynikać między innymi z oporności, nietolerancji leku lub ewolucji klonalnej choroby [4]. Biorąc pod uwagę niedostateczne odpowiedzi, należy uwzględniać również podejście chorego do terapii (*compliance*). Jednym z bardzo istotnych czynników wpływających na skuteczność leczenia jest stopień przestrzegania zaleceń lekarskich przez pacjenta. W badaniu ADAGIO (*Attenuation of Disease Progression With Azilect Given Once Daily*) wykazano, że 30% chorych nie przestrzega zaleceń — dotyczy to szczególnie tych pacjentów, których oceniano jako uzyskujących suboptymalną odpowiedź. W analizie wielowariantowej według Marina i wsp. [5] potwierdzono zależność uzyskania MMR od stopnia przestrzegania zaleceń lekarskich [6].

Mechanizm oporności może wynikać z przyczyn zależnych od genu *BCR-ABL*, związanych z powstawaniem mutacji [7]. Oporność może się wiązać również z mechanizmami niezależnymi od *BCR-ABL1*, związanymi z zaburzeniami wchłaniania leku w przewodzie pokarmowym, interakcjami z innymi substancjami, modyfikacjami wchłaniania przez białka transportujące lek, z enzymatyczną inaktywacją leku, zaburzeniami procesów apoptozy i regeneracji, pojawieniem się nowych dróg przekazywania sygnałów niezależnych od genu *BCR-ABL1*

[8–10]. Wprowadzenie inhibitorów II generacji pozwoliło na uzyskanie odpowiedzi w postaci CyR u przeszło połowy pacjentów opornych na leczenie imatynibem lub z jego nietolerancją [11–14]. O wyborze TKI II generacji — poza swoistością występujących mutacji w obrębie kinazy BCR-ABL1 — decydują w pierwszej kolejności obecność schorzeń dodatkowych u chorego oraz ryzyko związane z profilem działań niepożądanych danego inhibitora.

Na podstawie wieloosrodkowych badań jako istotny element w osiągnięciu jak najlepszych odległych wyników uznano uzyskiwany stopień redukcji transkryptu *BCR-ABL1* w 3. i 6. miesiącu terapii, stosując TKI zarówno I, jak i II generacji. Redukcja transkryptu *BCR-ABL1* w SI poniżej 10% w 3. miesiącu terapii wiąże się z najlepszymi wynikami przeżyć odległych zarówno w odniesieniu do PFS, jak i OS. Potwierdzenie tego założenia stanowiły badania ENEST (*Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety in Clinical Trials*) i DASISION (*The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naïve Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial*), w których prowadzono ocenę przy zastosowaniu nilotynibu i dazatynibu. W badaniach potwierdzono również, że wczesne uzyskanie CCR wpływa na większe odsetki 3-letniego EFS i OS. Osiągnięcie MMR w którymkolwiek momencie terapii nie wydłużało jednak EFS ani OS u chorych, którzy osiągnęli CCR [15, 16].

Podsumowanie

Przedstawiony przypadek przebiegu CML u pacjentki, która w chwili zachorowania miała 43 lata, i trwającej 19 lat terapii — na którą składało się 9-letnie leczenie cytostatykami, tj. busulfanem i hydroksymocznikiem — obrazują uzyskanie odpowiedzi na zastosowane leczenie z wykorzystaniem dostępnych programów lekowych. Włączenie TKI I i II generacji nie doprowadziło do uzyskania optymalnej odpowiedzi w postaci MMR (w tym bardzo głębokiej odpowiedzi molekularnej MMR4,5), ale kolejne zmiany terapii przyniosły dobrze kontrolowaną odpowiedź molekularną z uniknięciem toksyczności hematologicznej i pozahematologicznej. Pożądane obniżenie ilości transkryptu *BCR-ABL1* dzięki zastosowaniu w 3. miesiącu TKI II generacji pozwalało przewidywać dobre odległe wyniki w osiągnięciu możliwie najlepszych EFS i OS przez chorą. Występujące wahania poziomów *BCR-ABL1* w kolejnych oznaczeniach przeprowadzanych co 3 miesiące (SI w granicach: 0,32; 0,2; 0,5; 0,31; 0,23; 0,26; 0,23 w przypadku terapii

nilotynibem) skłaniają do rozważenia kontroli przestrzegania zaleceń przez chorą i wymagają ścisłego monitorowania molekularnego.

Piśmiennictwo

1. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, et al. IRIS Investigators. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2006; 355(23): 2408–2417, doi: [10.1056/NEJMoa062867](https://doi.org/10.1056/NEJMoa062867), indexed in Pubmed: [17151364](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17151364/).
2. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al. IRIS Investigators. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2003; 348(11): 994–1004, doi: [10.1056/NEJMoa022457](https://doi.org/10.1056/NEJMoa022457), indexed in Pubmed: [12637609](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12637609/).
3. Deininger M, O'Brien SG, Guilhot F, et al. International Randomized Study of Interferon Vs STI571 (IRIS) 8-year follow up: sustained survival and low risk for progression or events in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib. *Blood*. 2009; 114: 1126.
4. de Lavallade H, Apperley JF, Khorashad JS, et al. Imatinib for newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia: incidence of sustained responses in an intention-to-treat analysis. *J Clin Oncol*. 2008; 26(20): 3358–3363, doi: [10.1200/JCO.2007.15.8154](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.8154), indexed in Pubmed: [18519952](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18519952/).
5. Marin D, Bazeos A, Mahon FX, et al. 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(14): 2381–2388, doi: [10.1200/JCO.2009.26.3087](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.3087), indexed in Pubmed: [20385986](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20385986/).
6. Noens L, van Lierde MA, De Bock R, et al. Prevalence, determinants, and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study. *Blood*. 2009; 113(22): 5401–5411, doi: [10.1182/blood-2008-12-196543](https://doi.org/10.1182/blood-2008-12-196543), indexed in Pubmed: [19349618](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19349618/).
7. Bixby D, Talpaz M. Mechanisms of resistance to tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia and recent therapeutic strategies to overcome resistance. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009; 461–476, doi: [10.1182/asheducation-2009.1.461](https://doi.org/10.1182/asheducation-2009.1.461), indexed in Pubmed: [20008232](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20008232/).
8. Apperley JF, Apperley JF. Part I: mechanisms of resistance to imatinib in chronic myeloid leukaemia. *Lancet Oncol*. 2007; 8(11): 1018–1029, doi: [10.1016/S1470-2045\(07\)70342-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(07)70342-X), indexed in Pubmed: [17976612](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17976612/).
9. Thomas J, Wang L, Clark RE, et al. Active transport of imatinib into and out of cells: implications for drug resistance. *Blood*. 2004; 104(12): 3739–3745, doi: [10.1182/blood-2003-12-4276](https://doi.org/10.1182/blood-2003-12-4276), indexed in Pubmed: [15315971](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15315971/).
10. Jordanides NE, Jorgensen HG, Holyoake TL, et al. Functional ABCG2 is overexpressed on primary CML CD34+ cells and is inhibited by imatinib mesylate. *Blood*. 2006; 108(4): 1370–1373, doi: [10.1182/blood-2006-02-003145](https://doi.org/10.1182/blood-2006-02-003145), indexed in Pubmed: [16627755](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16627755/).
11. Hochhaus A, Baccarani M, Deininger M, et al. Dasatinib induces durable cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase with resistance or intolerance to imatinib. *Leukemia*. 2008; 22(6): 1200–1206, doi: [10.1038/leu.2008.84](https://doi.org/10.1038/leu.2008.84), indexed in Pubmed: [18401416](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18401416/).

12. Kantarjian H, Pasquini R, Hamerschlak N, et al. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of first-line imatinib: a randomized phase 2 trial. *Blood*. 2007; 109(12): 5143–5150, doi: [10.1182/blood-2006-11-056028](https://doi.org/10.1182/blood-2006-11-056028), indexed in Pubmed: [17317857](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17317857/).
13. Kantarjian H, Pasquini R, Lévy V, et al. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia resistant to imatinib at a dose of 400 to 600 milligrams daily: two-year follow-up of a randomized phase 2 study (START-R). *Cancer*. 2009; 115(18): 4136–4147, doi: [10.1002/ncr.24504](https://doi.org/10.1002/ncr.24504), indexed in Pubmed: [19536906](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19536906/).
14. le Coutre PD, Giles FJ, Hochhaus A. Nilotinib in patients with Ph+ chronic myeloid leukemia in accelerated phase following imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results. *Leukemia*. 2012; 26(6): 1189–1194, doi: [10.1038/leu.2011.323](https://doi.org/10.1038/leu.2011.323), indexed in Pubmed: [22076466](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22076466/).
15. Jabbour E, Kantarjian HM, Saglio G, et al. Early response with dasatinib or imatinib in chronic myeloid leukemia: 3-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood*. 2014; 123(4): 494–500, doi: [10.1182/blood-2013-06-511592](https://doi.org/10.1182/blood-2013-06-511592), indexed in Pubmed: [24311723](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24311723/).
16. Jabbour E, Kantarjian H, O'Brien S, et al. The achievement of an early complete cytogenetic response is a major determinant for outcome in patients with early chronic phase chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *Blood*. 2011; 118(17): 4541–6; quiz 4759, doi: [10.1182/blood-2011-04-348110](https://doi.org/10.1182/blood-2011-04-348110), indexed in Pubmed: [21803854](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21803854/).

Komentarz

Autorzy artykułu przedstawili pacjentkę, która zachorowała na przewlekłą białaczkę szpikową przed 19 laty. Przez pierwsze 9 lat była leczona hydroksykarbamidem i busulfanem; w chwili objęcia opieką hematologiczną przez ośrodek krakowski, w 2007 roku, pozostawała w fazie przewlekłej choroby, ale bez remisji hematologicznej.

Włączenie terapii TKI wiele lat po rozpoznaniu choroby może wpływać niekorzystnie na skuteczność leczenia, ze względu na możliwą ewolucję klonalną komórek nowotworowych. U opisywanej chorej obserwowano pierwotną

oporność na leczenie imatynibem (brak odpowiedzi cytogenetycznej), przy braku mutacji w domenie kinazy BCR-ABL1. Leczenie TKI II generacji — początkowo dasatynibem, a następnie nilotynibem — pozwoliło na uzyskanie całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej i obniżenie poziomu transkryptu *BCR-ABL1* poniżej 1%. Terapia dasatynibem była powikłana toksycznością hematologiczną, co może się wiązać z wcześniejszą, długotrwałą terapią lekiem alkilującym — busulfanem. Nilotynib zastosowany jako trzeci z kolei inhibitor okazał się nie tylko skuteczny, ale także dobrze tolerowany.

dr hab. n. med. Joanna Góra-Tybor, prof. nadzw.
Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii