

Utrata całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej po odstawieniu nilotynibu

Loss of complete cytogenetic response after nilotinib discontinuation

Tomasz Sacha, Joanna Wąclaw

Klinika Hematologii *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Streszczenie

Osiągnięcie remisji wolnej od leczenia (TFR) stało się w kilku ostatnich latach nowym, ważnym celem terapii chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (CML). Doprowadzenie do długotrwałej i głębokiej remisji molekularnej, a następnie próba odstawienia inhibitora kinaz tyrozynowych (TKI) jest strategią szczególnie atrakcyjną dla młodszych chorych oraz tych, u których stosowane TKI wywołują przewlekłe działania niepożądane znacząco obniżające jakość życia. Wyniki wielu badań klinicznych wskazują na możliwość uzyskania trwałej TFR u około 50% chorych. U pozostałych dochodzi do utraty większej odpowiedzi molekularnej (rzadziej do utraty całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej [CCyR]), co stanowi wskazanie do ponownego wdrożenia leczenia. Procedurę uznaje się za całkowicie bezpieczną. W toku prowadzonych badań nie odnotowano progresji ani zgonu spowodowanego odstawieniem TKI. Poniżej zaprezentowano przypadek chorego, u którego doszło do utraty CCyR po odstawieniu nilotynibu. Ponowne wdrożenie tego leku szybko doprowadziło do odzyskania CCyR i DMR (MR⁴).

Słowa kluczowe: CML, TKI, remisja wolna od leczenia, utrata całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej

Hematologia 2020; 11, supl. A: A1–A4

Abstract

The achievement of treatment-free remission (TFR) became recently a new, important goal of chronic myelogenous leukemia (CML) therapy. The strategy to achieve durable, deep molecular response, and, subsequently, to discontinue tyrosine kinase inhibitor (TKI) is particularly attractive for younger patients, and for those, who experience long-lasting side effects that reduce substantially the quality of life. The results of many clinical trials suggest that approximately 50% of patients can achieve durable TFR. In the remaining patients, loss of major molecular response (and less frequently complete cytogenetic response [CCyR]) is the cause of treatment reintroduction. Discontinuation of TKI is considered a safe procedure. No disease progressions or deaths caused by treatment discontinuation were noted so far. Here, we present a case of a patient who lost a CCyR after discontinuation of nilotinib. The reintroduction of nilotinib resulted in the rapid achievement of CCyR and DMR (MR⁴).

Key words: CML, TKI, treatment-free remission, loss of complete cytogenetic remission

Hematologia 2020; 11, supl. A: A1–A4

Adres do korespondencji: Tomasz Sacha, Klinika Hematologii, *Collegium Medicum*, Uniwersytet Jagielloński, ul. Kopernika 17, 31–501 Kraków, tel. +48 12 424 76 00, faks +48 12 424 74 26, e-mail: sachatom@gmail.com

Opis przypadku

Przewlekłą białaczkę szpikową (CML, *chronic myelogenous leukemia*) w fazie przewlekłej (CP, *chronic phase*) rozpoznano w październiku 2012 roku u 57-letniego mężczyzny. W morfologii krwi obwodowej stwierdzono: liczbę krwinek czerwonych (RBC, *red blood count*) $4,53 \times 10^6/\mu\text{l}$, stężenie hemoglobiny (Hb) 12,1 g/dl, odsetek hematokrytu (Hct, *hematocrit*) 40,5%, liczbę krwinek białych (WBC, *white blood count*) $24\ 860 \times 10^3/\mu\text{l}$, liczbę płytek krwi (PLT, *platelets*) $883\ 000 \times 10^3/\mu\text{l}$, a w rozmazie: 1% blastów, 1% promielocytów, 4% mielocytów, 6% metamielocytów, 20% pałek, 44% segmentów, 6% eozynofików, 2% bazofików, 14% limfocytów, 2% monocytów. W badaniu cytogenetycznym wykryto chromosom *Philadelphia* (Ph) bez dodatkowych aberracji we wszystkich analizowanych metafazach, w badaniu molekularnym (reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkryptazą [RT-PCR, *reverse transcription polymerase chain reaction*]) — transkrypt genu *BCR-ABL1* — typ b2a2, natomiast w biopsji aspiracyjnej szpiku — obraz sugerujący CP CML (odsetek blastów 4,5%). W badaniu przedmiotowym nie stwierdzono hepatosplenomegalii. Obliczono wskaźniki rokownicze: Sokala — pośredni, Hasforda — niski, EUTOS — niski oraz ELTS — niski. Trwające 4 miesiące leczenie hydroksymocznikiem nie doprowadziło do uzyskania całkowitej odpowiedzi hematologicznej (CHR, *complete hematologic response*). W chwili rozpoczęcia leczenia imatynibem w dawce 400 mg/dobę utrzymywała się nadpłytkowość rzędu $1\ 074\ 000 \times 10^3/\mu\text{l}$. Po 3 miesiącach leczenia imatynibem pacjent osiągnął CHR oraz redukcję poziomu transkryptu w badaniu ilościowej reakcji łańcuchowej w czasie rzeczywistym (RQ-PCR, *real-time quantitative polymerase chain reaction*) bcr-abl do 4,64% [IS]. Po 9 miesiącach doszło do dalszej redukcji (do 1,25%), ale jednocześnie pojawiły się przybierające na sile działania niepożądane imatynibu w postaci rumieniowo-grudkowych, swędzących zmian na skórze nieodpowiadających na typowe leczenie antyalergiczne, obrzęków ortostatycznych słabo odpowiadających na stosowane diuretyki oraz dyskomfortu w jamie brzusznej po przyjęciu leku. Z powodu nietolerancji pacjent poprosił o zmianę leku. Wdrożono nilotynib w dawce 2 razy 400 mg/dobę. Zgłaszane uprzednio objawy niepożądane stopniowo całkowicie ustąpiły. Po 3 miesiącach terapii uzyskano większą odpowiedź molekularną (MMR, *major molecular response*) (RQ-PCR: 0,04%), a po roku głęboką odpowiedź molekularną (DMR, *deep molecular response*) na poziomie MR^{4,5}

(RQ-PCR: 0,0015%). Po kolejnych 9 miesiącach transkrypt stał się niewykrywalny przy czułości badania na poziomie MR^{4,5} i pozostawał taki przez kolejne 4 lata aż do odstawienia leku. Po 2 latach leczenia dawkę nilotynibu zmniejszono do 600 mg/dobę z powodu pojawienia się laboratoryjnych objawów hiperlipidemii. Do leczenia wdrożono także preparat statyny, uzyskując normalizację lipidogramu. Zmniejszenie dawki nilotynibu nie wypłynęło na wyniki badań molekularnych. Po przedstawieniu pacjentowi rezultatów badań klinicznych nad odstawieniem inhibitora kinaz tyrozynowych (TKI, *tyrosine kinase inhibitor*) uzyskano jego zgodę na zaprzestanie podawania nilotynibu. Lek odstawiono po 6 latach i 6 miesiącach leczenia TKI, po 5 latach i 9 miesiącach leczenia nilotynibem oraz po 4 latach i 9 miesiącach trwania odpowiedzi MR⁴ i MR^{4,5}. Po miesiącu od odstawienia nilotynibu doszło do utraty MR⁴ (RQ-PCR: 0,012%), a po kolejnym miesiącu — do utraty całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej (CCyR, *complete cytogenetic response*) (RQ-PCR: 1,25%). Nie obserwowano objawów zespołu odstawienia. Nilotynib wdrożono ponownie po 2,5 miesiącu od odstawienia w dawce 600 mg/dobę. Po 3 miesiącach leczenia odzyskano MMR, natomiast po kolejnych 3 — MR⁴ (RQ-PCR: 0,007%). Odpowiedź na tym poziomie utrzymuje się po 11 miesiącach od ponownego wdrożenia leczenia nilotynibem.

Dyskusja

Nowym, ważnym celem leczenia CML zdefiniowanym w zaleceniach ELN (*European LeukemiaNet*) z 2020 roku stało się uzyskanie trwałej remisji wolnej od konieczności leczenia (TFR, *treatment-free remission*) [1]. W powyższych rekomendacjach jako jeden z warunków umożliwiających odstawienie TKI 2. generacji wymienia się to, że wdrożenie leku z tej grupy nastąpiło z powodu nietolerancji leczenia imatynibem lub innym TKI stosowanym w leczeniu pierwszego wyboru [1]. U omawianego pacjenta nilotynib zastosowano z powodu nietolerancji imatynibu. Do najczęstszych działań niepożądanych tego leku należą: retencja płynów, dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, skurcze mięśni, bóle stawów, wysypka i zmęczenie. U kilkunastu procent pacjentów działania niepożądane imatynibu są na tyle nasilone, że zmuszają do modyfikacji leczenia i zmiany TKI. Możliwość uzyskania trwałej TFR u chorych, którzy osiągnęli DMR definowaną jako odpowiedź na poziomie przynajmniej MR⁴ (poziom transkryptu bcr/abl między 0,01%

a 0,0032% [IS]), jest badana już od ponad 10 lat. Odsetki chorych uzyskujących TFR podczas leczenia imatynibem oraz TKI 2. generacji są podobne. Skumulowany odsetek nawrotów molekularnych definiowanych jako utrata MMR po 50-miesięcznym średnim okresie obserwacji w badaniu STIM1 (*Long-Term Follow-Up of the French Stop Imatinib*) wynosi 60% [2]. W badaniu STOP 2G-TKI odstawiano dazatynib lub nilotynib, które były stosowane w pierwszej lub kolejnych liniach leczenia u chorych leczonych co najmniej przez 3 lata z osiągniętą MR^{4,5} trwającą przynajmniej 2 lata. Po 47-miesięcznym średnim okresie obserwacji skumulowany odsetek nawrotów molekularnych po 12 i 48 miesiącach wynosił odpowiednio 35% i 44,76% [3]. W prowadzonych dotychczas badaniach nad możliwością odstawienia TKI zidentyfikowano dwa najważniejsze biomarkery wpływające na szanse uzyskania długotrwałej TFR. Pierwszym z nich jest długość leczenia TKI, a drugim, ważniejszym czynnikiem — długość trwania DMR [3, 4]. Wydłużenie okresu leczenia TKI o rok zwiększa szansę na pozostawanie w MMR po odstawieniu TKI o 0,86%, natomiast wydłużenie czasu trwania DMR o rok zwiększa tę szansę o około 3% [4]. W zaleceniach ELN z 2020 roku rekomenduje się odstawienie leczenia w rutynowej praktyce po przynajmniej 5 latach terapii TKI, jeśli MR⁴ utrzymuje się przynajmniej przez 3 lata lub MR^{4,5} przynajmniej przez 2 lata. W obowiązującym w Polsce programie lekowym dotyczącym leczenia CML dopuszcza się możliwość odstawienia nilotynibu u chorych leczonych tym lekiem przez co najmniej 3 lata, u których DMR na poziomie przynajmniej MR⁴ utrzymuje się nieprzerwanie przez minimum jeden rok bezpośrednio przed odstawieniem. U omawianego pacjenta zarówno wymagania ELN, jak i programu lekowego zostały spełnione przed odstawieniem nilotynibu. Okres leczenia TKI wynosił 6,5 roku, a MR^{4,5} trwała nieprzerwanie przez 4 lata i 9 miesięcy. Istotnym parametrem wpływającym na odległe wyniki leczenia jest dynamika spadku poziomu transkryptu bcr-abl pod wpływem leczenia TKI. Nieosiągnięcie obniżenia poziomu transkryptu bcr-abl w 3. miesiącu do wartości nieprzekraczającej 10% wiąże się z mniejszą szansą na osiągnięcie DMR i długotrwałego przeżycia całkowitego [5]. U omawianego pacjenta odpowiedź na imatynib po 3 miesiącach leczenia wprawdzie spełniała kryteria odpowiedzi optymalnej (osiągnięto obniżenie poziomu transkryptu bcr-abl do 4,64%), ale jednak głębsza redukcja poziomu transkryptu w 3. miesiącu terapii TKI (do < 1%) jest związana

z większą szansą na osiągnięcie DMR i odstawienie leczenia [6]. Po wdrożeniu nilotynibu chory uzyskał MR^{4,5}, jednak warto odnotować fakt, że dynamika spadku była mała, bo osiągnięcie tej odpowiedzi zajęło 12 miesięcy. W nowych zaleceniach ELN podkreśla się konieczność częstego kontrolowania odpowiedzi molekularnej po odstawieniu TKI (co miesiąc w pierwszym półroczu, co 2 miesiące w drugim półroczu i następnie co 3 miesiące) w certyfikowanym laboratorium. W zaleceniach ELN jest także mowa o konieczności stworzenia w ośrodku opiekującym się chorymi podejmującymi próbę odstawienia TKI struktury organizacyjnej umożliwiającej szybki i niezawodny kontakt z pacjentem i niezwłoczne wdrożenie leczenia w przypadku utraty odpowiedzi [1]. W przedstawianym przypadku do utraty MR⁴ doszło już po miesiącu od odstawienia, a po kolejnym miesiącu — do utraty MMR i CCyR. Mimo relatywnie dużej dynamiki wzrostu poziomu transkryptu i utraty CCyR u omawianego chorego (co w badaniu EURO-SKI zdarzało się rzadko u chorych w fazie odstawienia [4]) po przywróceniu przerwanej terapii szybko odzyskano utraconą odpowiedź i pacjent pozostaje po 11 miesiącach leczenia w stabilnej DMR na poziomie MR⁴. Odpowiednio często wykonywane kontrolne badania RQ-PCR umożliwiają szybkie wychwycenie utraty odpowiedzi molekularnej i niezwłoczne wdrożenie przerwanej terapii. Warunkuje to bezpieczeństwo całości procedury odstawiania TKI.

Konflikt interesów

Tomasz Sacha: konsultacje i honoraria od firm: Novartis, BMS, Angelini, Pfizer. Joanna Wąclaw: konsultacje i honoraria od firm: Novartis, Angelini, Pfizer.

Piśmiennictwo

1. 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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32127639/).
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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28095277/).
3. Rea D, Nicolini F, Tulliez M, et al. Discontinuation of dasatinib or nilotinib in chronic myeloid leukemia: interim analysis of the STOP 2G-TKI study. *Blood*. 2017; 129(7): 846–854, doi: [10.1182/blood-2016-09-742205](https://doi.org/10.1182/blood-2016-09-742205), indexed in Pubmed: [27932374](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27932374/).
4. Saussele S, Richter J, Guilhot J, et al. EURO-SKI Investigators. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic

- myeloid leukaemia (EURO-SKI): 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](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29735299/).
5. Hughes TP, Saglio G, Kantarjian H, et al. Early molecular response predicts outcomes in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with frontline nilotinib or imatinib. *Blood.* 2014; 123(9): 1353–1360, doi: [10.1182/blood-2013-06-510396](https://doi.org/10.1182/blood-2013-06-510396), indexed in Pubmed: [24335106](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24335106/).
 6. Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, et al. Final 5-year study results of DASISION: the dasatinib versus imatinib study in treatment-naïve chronic myeloid leukemia patients trial. *J Clin Oncol.* 2016; 34(20): 2333–2340, doi: [10.1200/JCO.2015.64.8899](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.64.8899), indexed in Pubmed: [27217448](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27217448/).