

Wczesny nawrót molekularny po odstawieniu terapii nilotynibem

Rapid molecular recurrence after nilotinib therapy cessation

Joanna Wąclaw, Tomasz Sacha

Klinika Hematologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Streszczenie

Pojawienie się imatynibu, a następnie kolejnych inhibitorów kinaz tyrozynowych (TKI), doprowadziło do zrównania długości życia chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (CML) z czasem przeżycia oczekiwanym w zdrowej populacji. Obecnie celem terapeutycznym dla dużej grupy pacjentów jest uzyskanie remisji wolnej od leczenia. Wyniki licznych badań wskazują, że spośród pacjentów, którzy osiągnęli stabilną głęboką odpowiedź molekularną (DMR) i odstawili leczenie TKI, 40–50% może pozostać w remisji. Kluczowe jest to, że pacjenci, u których następuje nawrót molekularny, nie doświadczają progresji choroby do fazy zaawansowanej i prawie zawsze odzyskują DMR po ponownym wdrożeniu leczenia. Poniżej przedstawiono opis przypadku pacjenta z CML, u którego z powodu nietolerancji imatynibu wdrożono nilotynib, a po kilku latach terapii lek odstawiono. Cztery tygodnie po przerwaniu leczenia u pacjenta doszło do utraty większej odpowiedzi molekularnej. Niezwłocznie wznowiono terapię nilotynibem i już po 3 miesiącach chory odzyskał DMR.

Słowa kluczowe: CML, TKI, nilotynib, remisja wolna od leczenia

Hematologia 2020; 11, supl. A: A17–A19

Abstract

Introduction of imatinib and then second-generation tyrosine kinase inhibitors (TKI) has resulted in the near-normal life expectancy of patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase. Currently, treatment-free remission might be a therapeutic goal for a significant group of patients. Results of numerous clinical trials show that 40% up to 50% of patients who discontinue treatment after having achieved a stable deep molecular response (DMR) may remain treatment-free for an as-yet undefined period. It is important to underline that the patients with molecular relapse after discontinuation do not progress, and are almost all able to achieve DMR again upon retreatment. Here, we present a patient with CML, who was switched to nilotinib due to imatinib intolerance. After a few years of sustaining DMR nilotinib was stopped. 4 weeks after TKI discontinuation the patient lost major molecular response. Nilotinib was swiftly reintroduced and after 3 months the patient regained DMR.

Key words: CML, TKI, nilotinib, treatment-free remission

Hematologia 2020; 11, supl. A: A17–A19

Adres do korespondencji: Joanna Wąclaw, 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: joanna.waclaw89@gmail.com

Opis przypadku

Mężczyzna w wieku 52 lat, dotychczas zdrowy, zgłosił się do lekarza rodzinnego z powodu osłabienia, wzmożonej potliwości i stanów podgorączkowych utrzymujących się od kilku miesięcy. W wykonanej morfologii krwi obwodowej stwierdzono: liczbę krwinek czerwonych (RBC, *red blood count*) $4,21 \times 10^6/\mu\text{l}$, stężenie hemoglobiny (Hb) 12,7 g/dl, odsetek hematokrytu (Hct, *hematocrit*) 36,7%, liczbę krwinek białych (WBC, *white blood count*) $128\,240 \times 10^3/\mu\text{l}$, liczbę płytek krwi (PLT, *platelets*) $610\,000 \times 10^3/\mu\text{l}$. Pacjenta skierowano na oddział hematologii w celu prowadzenia dalszej diagnostyki. W rozmazie krwi obwodowej przy przyjęciu stwierdzono: 2% blastów, 11% promielocytów, 18% mielocytów, 18% metamielocytów, 14,5% pałek, 27% segmentów, eozynofiliów brak, 3% bazofilów, 2,5% limfocytów, 4% monocytów. W badaniu przedmiotowym nie stwierdzono organomegalii. Wykonano punkcję szpiku. Odsetek blastów w badaniu cytologicznym wynosił 7%. W badaniu molekularnym (reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkryptazą [RT-PCR, *reverse transcription polymerase chain reaction*]) wykryto transkrypt genu *BCR-ABL1* — typ b3a2, natomiast w badaniu cytogenetycznym stwierdzono obecność chromosomu *Philadelphia* (Ph) bez dodatkowych aberracji we wszystkich 30 analizowanych metafazach. Na podstawie wyników wyżej wymienionych badań rozpoznano przewlekłą białaczkę szpikową (CML, *chronic myelogenous leukemia*) w fazie przewlekłej (CP, *chronic phase*). Wskaźniki Sokala, Hasforda oraz ELTS były niskie. Początkowo wdrożono leczenie hydroksymocznikiem, a od lipca 2013 roku rozpoczęto terapię imatynibem w dawce 400 mg/dobę. Od chwili rozpoczęcia leczenia pacjent zgłaszał objawy niepożądane w postaci skurczów mięśni, nudności i wymiotów o 2. stopniu nasilenia według CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) [1]. W kontrolnym badaniu kariotypu po roku terapii stwierdzono całkowitą odpowiedź cytogenetyczną (CCyR, *complete cytogenetic response*), a poziom transkryptu bcr-abl w badaniu ilościowej reakcji łańcuchowej polimerazy w czasie rzeczywistym (RQ-PCR, *real-time quantitative polymerase chain reaction*) wynosiła 0,14% [IS]. Mimo że odpowiedź na leczenie była na granicy optymalnej według kryteriów ELN (*European LeukemiaNet*), to ze względu na utrzymujące się objawy toksyczności imatynibu wspólnie z pacjentem podjęto decyzję o zmianie inhibitora kinaz tyrozynowych (TKI, *tyrosine kinase inhibitor*). Po analizie profilu tolerancji

w sierpniu 2014 roku wdrożono nilotynib w dawce 2 razy 400 mg/dobę. Po 3 miesiącach terapii pacjent osiągnął głęboką odpowiedź molekularną (DMR, *deep molecular response*) MR⁴ (poziom transkryptu bcr-abl 0,01% [IS]). Tolerancja leczenia pozostawała dobra, ustąpiły skurcze mięśni i dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego. W 2015 roku u chorego rozpoznano nadciśnienie tętnicze. Pacjent kontynuował terapię nilotynibem, a odpowiedź molekularna od 2016 roku utrzymywała się na poziomie MR^{4,5} (poziom transkryptu bcr-abl $\leq 0,0032\%$ [IS]) z niewielkimi fluktuacjami. W 2018 roku u chorego stwierdzono nieprawidłową glikemię na czczo. Wobec możliwego związku z terapią nilotynibem dawkę TKI zmniejszono do 2 razy 200 mg/dobę. W kontrolnym badaniu RQ-PCR w sierpniu 2019 roku poziom transkryptu bcr-abl wynosił 0,0031% [IS]. Pacjent deklarował chęć odstawienia nilotynibu. Po przedyskutowaniu potencjalnych ograniczeń wynikających z tego rozwiązania (konieczność częstego monitorowania poziomu transkryptu, ryzyko zespołu odstawienia, możliwy nawrót molekularny) we wrześniu 2019 roku, po 6 latach terapii TKI, w tym 5 nilotynibem, z utrzymującą się DMR, podjęto decyzję o odstawieniu TKI w ramach obowiązującego programu lekowego. Pacjent zgłaszał pojawienie się bólów mięśniowo-kostnych o umiarkowanym nasileniu typowych dla zespołu odstawienia. Jednakże już w pierwszym kontrolnym badaniu molekularnym, wykonanym 4 tygodnie po odstawieniu, stwierdzono utratę większej odpowiedzi molekularnej (MMR, *major molecular response*) (poziom transkryptu bcr-abl wynosił 0,34% [IS]). Po otrzymaniu wyniku niezwłocznie skontaktowano się z pacjentem i w październiku 2019 roku ponownie wdrożono nilotynib w dawce 2 razy 200 mg/dobę. Po 3 miesiącach terapii pacjent odzyskał DMR. Obecnie pacjent czuje się dobrze, nie zgłasza objawów niepożądanych związanych z lekiem. W ostatnim badaniu RQ-PCR (sierpień 2020) poziom transkryptu BCR-ABL1 wynosił 0,001% [IS].

Dyskusja

W ciągu ostatnich 20 lat krajobraz terapeutyczny w CML uległ całkowitej zmianie. Pojawienie się imatynibu, a następnie kolejnych TKI doprowadziło do zrównania długości życia chorych na CML z czasem przeżycia oczekiwanym w zdrowej populacji [2–4]. Obecnie celem terapeutycznym dla dużej grupy pacjentów jest uzyskanie remisji wolnej od leczenia (TFR, *treatment-free remission*). Wyniki licznych badań przeprowadzonych w trakcie minio-

nej dekady wskazują, że spośród pacjentów, którzy osiągnęli DMR MR⁴ lub MR^{4,5} i odstawili leczenie TKI, 40–50% może pozostać w remisji przez, jak dotąd, nieograniczony czas. Kluczowy jest fakt, że pacjenci, u których następuje nawrót molekularny (definiowany jako utrata MMR) nie doświadczają progresji choroby do fazy zaawansowanej i prawie zawsze odzyskują DMR po ponownym wdrożeniu leczenia [5–9]. W rekomendacjach ELN z 2020 roku za warunek możliwości odstawienia leczenia uznaje się: CP choroby (bez wcześniejszej fazy zaawansowanej w wywiadzie), dostęp do certyfikowanego laboratorium szybko wykonującego wysokiej jakości badania RQ-PCR, obecność typowego transkryptu genu *BCR-ABL1* oraz wysoki poziom motywacji u pacjentów i ich zgodę na częste kontrolne badania molekularne. Za minimalny rekomendowany czas terapii ELN uznaje 5 lat, w tym przynajmniej 2 lata stabilnego MR⁴. W rekomendacjach tych, jako optymalnych, sugeruje się odstawianie TKI stosowanego w pierwszej linii lub w drugiej, jeśli przyczyną zmiany leku była nietolerancja początkowo stosowanego TKI [10]. Nieco bardziej liberalne są rekomendacje NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*), w których podkreśla się jedynie konieczność odpowiednio długiego całkowitego czasu terapii TKI (≥ 3 lata) oraz stabilnej DMR (≥ 2 lata MR⁴) [11]. Ponad 80% nawrotów molekularnych występuje w pierwszych 6–8 miesiącach po odstawieniu TKI, co implikuje konieczność częstych badań kontrolnych w tym okresie [5–8]. W ramach aktualnie obowiązującego w Polsce programu terapeutycznego leczenia CML po odstawieniu nilotynibu badania RQ-PCR należy wykonywać co 4 tygodnie przez pierwsze 6 miesięcy od odstawienia nilotynibu, następnie co 6 tygodni przez kolejne 6 miesięcy, a później co 12 tygodni. Istotne jest również uprzedzenie chorego o 20–30-procentowym ryzyku wystąpienia zespołu odstawienia TKI, który charakteryzuje się bólami kostno-stawowymi i/lub mięśniowymi. Objawy rozpoczynają się zwykle w pierwszych tygodniach po odstawieniu TKI, mają umiarkowane nasilenie i tendencję do samoograniczania. U części chorych może być jednak konieczne stosowanie niesteroidowych leków przeciwbólowych, a nawet krótka doustna steroidoterapia [10].

Konflikt interesów

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

Piśmiennictwo

1. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 5.0, 2017. https://www.ctep.cancer.gov/protocol-development/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf (July 18, 2019).
2. Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, et al. IRIS Investigators. Nilotinib in imatinib-resistant or imatinib-intolerant patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: 48-month follow-up results of a phase II study. *Leukemia*. 2013; 27(1): 107–112, doi: [10.1038/leu.2012.181](https://doi.org/10.1038/leu.2012.181), indexed in Pubmed: [22763385](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22763385/).
3. Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, et al. ENESTnd Investigators. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2010; 362(24): 2251–2259, doi: [10.1056/NEJMoa0912614](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0912614), indexed in Pubmed: [20525993](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20525993/).
4. Kantarjian HM, Shah N, Cortes J, et al. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood*. 2012; 119(5): 1123–1129, doi: [10.1182/blood-2011-08-376087](https://doi.org/10.1182/blood-2011-08-376087), indexed in Pubmed: [22160483](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22160483/).
5. 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/).
6. Saussele S, Richter J, Guilhot J, et al. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukaemia (EURO-SKI): a prespecified interim analysis of a prospective, multicentre, non-randomised, trial. *The Lancet Oncology*. 2018; 19(6): 747–757, doi: [10.1016/s1470-2045\(18\)30192-x](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(18)30192-x).
7. Hochhaus A, Masszi T, Giles FJ, et al. Treatment-free remission following frontline nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: results from the ENESTfreedom study. *Leukemia*. 2017; 31(7): 1525–1531, doi: [10.1038/leu.2017.63](https://doi.org/10.1038/leu.2017.63), indexed in Pubmed: [28218239](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28218239/).
8. 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/).
9. Baccarani M, Abruzzese E, Accurso V, et al. Managing chronic myeloid leukemia for treatment-free remission: a proposal from the GIMEMA CML WP. *Blood Adv*. 2019; 3(24): 4280–4290, doi: [10.1182/bloodadvances.2019000865](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000865), indexed in Pubmed: [31869412](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31869412/).
10. 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/).
11. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: chronic myelogenous leukemia. Version 3, 2020. <https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/cml-patient.pdf> (September 20, 2020).