

Skuteczne odstawienie nilotynibu po niepowodzeniu terapii imatynibem

Successful nilotinib cessation after imatinib therapy failure

Joanna Wąclaw, Tomasz Sacha

Klinika Hematologii *Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Streszczenie

Zastosowanie inhibitorów kinaz tyrozynowych (TKI) w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej (CML) spowodowało zrównanie długości życia chorych z czasem przeżycia oczekiwanym w zdrowej populacji. Obecnie, coraz częściej, celami terapeutycznymi, do których dążą zarówno lekarz hematolog, jak i jego pacjent jest odstawienie TKI i utrzymanie tak zwanej remisji wolnej od leczenia (TFR). Jest to możliwe w 40–50% przypadków u chorych na CML, którzy osiągnęli stabilną głęboką odpowiedź molekularną (DMR). Poniżej przedstawiono opis przypadku pacjentki z CML, u której z powodu niepowodzenia terapii imatynibem wdrożono leczenie nilotynibem. Po kilku latach utrzymującej się stabilnej DMR nilotynib odstawiono. Ponad rok od tej decyzji pacjentka pozostaje w TFR.

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

Hematologia 2020; 11, supl. A: A9–A12

Abstract

Successful treatment of chronic myelogenous leukemia (CML) with tyrosine kinase inhibitors (TKI) is nowadays likely to result in near-normal life expectancy. Nowadays, the treatment-free remission (TFR) is becoming more and more often a therapeutic goal for both hematologist and his patient. TKI discontinuation and maintenance of TFR is feasible in circa 40–50% of CML patients who achieved stable deep molecular response (DMR). Here, we present a patient with CML, who was switched to nilotinib due to imatinib therapy failure. After a few years of sustaining DMR nilotinib was discontinued. One year since this decision, the patient has remained in the TFR.

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

Hematologia 2020; 11, supl. A: A9–A12

Opis przypadku

Kobietę w wieku 44 lat skierowano do poradni hematologicznej w grudniu 2005 roku po wykonaniu morfologii krwi obwodowej, w której stwierdzono: liczbę krwinek czerwonych (RBC, *red blood count*) $3,98 \times 10^6/\mu\text{l}$, stężenie hemoglobiny

(Hb) 11,6 g/dl, odsetek hematokrytu (Hct, *hematocrit*) 35,6%, liczbę krwinek białych (WBC, *white blood count*) $29\,970 \times 10^3/\mu\text{l}$, liczbę płytek krwi (PLT, *platelets*) $259\,000 \times 10^3/\mu\text{l}$, a w rozmazie: brak blastów, 2% promielocytów, 7% mielocytów, 10% metamielocytów, 5% pałek, 67% segmentów, 1% eozynofiliów, 1% bazofiliów, 6% limfocytów,

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

1% monocytów. Pacjentka zgłaszała niewielkie osłabienie. Dotychczas nie była leczona z powodu chorób przewlekłych. W badaniu przedmiotowym nie stwierdzono hepatosplenomegalii. 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 analizowanych metafazach. Odsetek blastów w badaniu cytologicznym szpiku wynosił 6,8%. Na podstawie wyników wymienionych wyżej badań rozpoznano przewlekłą białaczkę szpikową (CML, *chronic myelogenous leukemia*) w fazie przewlekłej (CP, *chronic phase*). Wskaźniki Sokala, Hasforda oraz ELTS były niskie. Po początkowym leczeniu hydroksymocznikiem, w kwietniu 2006 roku rozpoczęto leczenie imatynibem w dawce 400 mg/dobę. U pacjentki obserwowano toksyczność niehematologiczną terapii w postaci obrzęków wokół oczu w 2. stopniu nasilenia według CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*). Okresowo stosowała z tego powodu diuretyk. Po 6 miesiącach terapii uzyskano optymalną odpowiedź na leczenie według kryteriów ELN (*European LeukemiaNet*) — chora osiągnęła całkowitą odpowiedź cytogenetyczną (CCyR, *complete cytogenetic response*); poziom transkryptu *bcr-abl* w badaniu RQ-PCR wynosił 0,18% [IS] (*International Scale*). Pacjentka kontynuowała terapię, osiągając większą odpowiedź molekularną (MMR, *major molecular response*), a następnie głęboką odpowiedź molekularną (DMR, *deep molecular response*) w 18. miesiącu leczenia (poziom transkryptu *bcr-abl* w badaniu RQ-PCR 0,01% [IS]). Jednak po około 3 latach od rozpoczęcia terapii w kontrolnym badaniu RQ-PCR stwierdzono utratę MMR (poziom transkryptu *bcr-abl* w badaniu RQ-PCR 0,13% [IS]). Utratę MMR potwierdzono w kolejnym badaniu wykonanym po 3 miesiącach (poziom transkryptu *bcr-abl* w badaniu RQ-PCR 0,23% [IS]). Utrata MMR w każdym momencie terapii spełniała kryterium ostrzeżenia według ELN. Pacjentka deklarowała, że regularnie stosuje imatynib. Podjęto u niej próbę zwiększenia dawki do 600 mg/dobę, ale po 6 miesiącach takiej terapii chora nadal nie odzyskała MMR. Wykonano badanie profilu mutacji domeny kinazowej *ABL1*, w którym stwierdzono obecność mutacji *G250E* warunkującej umiarkowaną oporność na wszystkie wówczas dostępne inhibitory kinaz tyrozynowych (TKI, *tyrosine kinase inhibitors*), a zwłaszcza na imatynib. Wobec powyższego w lipcu 2010 roku

zdecydowano o zmianie TKI na nilotynib w dawce 2 razy 400 mg/dobę. Pacjentka dobrze tolerowała lek. W kontrolnym badaniu molekularnym wykonanym po 3 miesiącach stwierdzono nie tylko odzyskanie MMR, ale także osiągnięcie DMR (poziom transkryptu *bcr-abl* w badaniu RQ-PCR 0,003% [IS]). Od czerwca 2011 roku w kontrolnych badaniach molekularnych transkrypt genu *BCR-ABL1* pozostawał niewykrywalny. Z tego względu w 2015 roku dawkę nilotynibu zmniejszono do 2 razy 300 mg/dobę. W 2016 roku u pacjentki rozpoznano hipercholesterolemię. Ze względu na możliwy związek między terapią nilotynibem a zaburzeniem metabolizmu lipidów zalecono dalszą redukcję dawki nilotynibu do 2 razy 200 mg/dobę i włączono leczenie rosuwastatyną. Zmiany dokonane w lipcu 2019 roku w obowiązującym programie terapeutycznym leczenia chorych na CML umożliwiają odstawienie leczenia nilotynibem u pacjentów, którzy uzyskali trwałą DMR. Po omówieniu z pacjentką potencjalnych korzyści (remisja wolna od leczenia [*TFR, treatment-free remission*] w 40–50% przypadków) i ograniczeń (konieczność częstego monitorowania poziomu transkryptu, ryzyko zespołu odstawienia, możliwy nawrót molekularny) wynikających z tego rozwiązania w sierpniu 2019 roku, po 13 latach terapii TKI, w tym 9 nilotynibem z utrzymującą się DMR, podjęto decyzję o jego odstawieniu. W pierwszym półroczu po odstawieniu leku u pacjentki występowały dolegliwości bólowe układu mięśniowo-szkieletowego o niewielkim nasileniu typowe dla zespołu odstawienia TKI, które następnie samoistnie ustąpiły. W regularnie wykonywanych kontrolnych badaniach RQ-PCR (ostatni test we wrześniu 2020 r.) transkrypt genu *BCR-ABL1* pozostaje niewykrywalny.

Dyskusja

Zastosowanie TKI w leczeniu CML spowodowało zrównanie długości życia chorych na CML z czasem przeżycia oczekiwanym w zdrowej populacji. Jednakże u około 25% pacjentów przynajmniej jednokrotnie konieczna jest zmiana TKI z powodu oporności lub nietolerancji leczenia [1–7]. Obrzęki wokół oczu są jednym z najczęstszych działań niepożądanych imatynibu i występują nawet u 70% pacjentów, zazwyczaj w stopniu łagodnym lub umiarkowanym. Diuretyki mają w tym przypadku ograniczoną skuteczność, ale doraźnie można je zalecić chorym [8]. Oporność na imatynib występuje u 10–15% pacjentów z CML w CP [9]. U nawet 1/3 z nich jest ona spowodowana mutacjami domeny kinazowej genu *BCR-ABL1* warunkującymi

nieskuteczność leczenia jednym lub większą liczbą leków z grupy TKI [10]. Badanie profilu mutacji powinno zostać wykonane u każdego pacjenta, u którego stwierdza się oporność lub utratę odpowiedzi na leczenie TKI. W przypadku wykrycia takiej mutacji należy zmienić TKI na taki, na który wykazuje ona największą wrażliwość [11]. W badaniu ENESTnd stwierdzono, że hipercholesterolemia wystąpiła u 22% pacjentów z CML leczonych nilotynibem w pierwszej linii w porównaniu z 3% pacjentów leczonych imatynibem [12]. Stężenie lipidów powinno być oznaczone przed rozpoczęciem terapii nilotynibem oraz w trakcie tej terapii. W przypadku stwierdzenia istotnej klinicznie hipercholesterolemii należy rozważyć leczenie statyną. Pacjentom warto zwrócić uwagę na dietę i styl życia jako czynniki wpływające na metabolizm lipidów [8]. Możliwość uzyskania remisji wolnej od leczenia (TFR, *treatment-free remission*) jest przedmiotem wielu badań. Próby odstawienia podejmuje się u pacjentów, którzy osiągnęli DMR definiowaną jako MR⁴ (poziom transkryptu bcr-abl między 0,01% a 0,0032% [IS]) lub MR^{4,5} (poziom transkryptu bcr-abl ≤ 0,0032% [IS]). W badaniu EURO-SKI oceniono 755 pacjentów, którzy otrzymywali TKI przez co najmniej 3 lata oraz osiągnęli trwającą przez przynajmniej rok MR⁴. W ciągu 27 miesięcy obserwacji po zaprzestaniu leczenia 49% pacjentów utraciło MMR [13]. Spośród 190 chorych leczonych nilotynibem w pierwszej linii w ramach badania ENESTfreedom 98 (51,6%) utrzymało odpowiedź molekularną na poziomie MMR lub głębszą 48 tygodni po zaprzestaniu leczenia [14]. W rekomendacjach ELN z 2020 roku za optymalne uznaje się odstawienie leczenia (poza badaniami klinicznymi) po minimum 5 latach terapii TKI, jeśli MR⁴ utrzymuje się dłużej niż przez 3 lata lub MR^{4,5} przez ponad 2 lata. W rekomendacjach tych, jako optymalne, sugeruje się odstawianie TKI stosowanego w pierwszej linii lub w drugiej, jeśli przyczyną zmiany leku była nietolerancja początkowo stosowanego TKI [11]. W rekomendacjach NCCN podkreśla się jedynie konieczność odpowiednio długiego całkowitego czasu terapii TKI (≥ 3 lata) oraz stabilnej DMR (MR⁴ przez ≥ 2 lata) [15]. W badaniu ENESTop oceniono 163 pacjentów leczonych nilotynibem w drugiej linii po zastosowaniu imatynibu w pierwszej linii. Przyczynami zmiany leczenia były nietolerancja (40%), oporność (24%) lub preferencje lekarza prowadzącego (36%). Aby uczestniczyć w badaniu, pacjenci musieli być leczeni TKI łącznie przynajmniej 3 lata, w tym 2 lata nilotynibem, i osiągnąć w tym czasie odpowiedź MR^{4,5} trwającą co najmniej rok przed odstawieniem nilotynibu. Po

48 tygodniach obserwacji 57,9% pacjentów utrzymywało TFR (powrót do terapii był uwarunkowany utratą MMR lub MR⁴). Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w odsetkach TFR w podgrupach pacjentów w zależności od przyczyny zmiany leczenia imatynibem na nilotynib (nietolerancja, oporność lub preferencje lekarza). Jako czynniki prognostyczne, które istotnie zwiększały prawdopodobieństwo utrzymania TFR, zidentyfikowano długość czasu terapii nilotynibem i czas trwania MR^{4,5} przed odstawieniem leku [16]. W wielu rekomendacjach podkreśla się, że zaprzestanie leczenia należy proponować zmotywowanym pacjentom po rzetelnym omówieniu jego potencjalnych korzyści i ograniczeń, w tym około 30-procentowego ryzyka wystąpienia zespołu odstawienia w postaci bólów mięśniowo-kostnych [11, 15].

Konflikt interesów

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

Piśmiennictwo

- Hochhaus A, Larson RA, Guihot F, et al. Long-term outcomes of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2017; 376: 917–927, doi: [10.1056/NEJMoa1609324](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1609324), indexed in Pubmed: [28273028](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28273028/).
- Kalmanti L, Saussele S, Lauseker M, et al. Safety and efficacy of imatinib in CML over a period of 10 years: data from the randomized CML-study IV. *Leukemia.* 2015; 29: 1123–1132.
- 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/).
- Larson RA, Hochhaus A, Hughes TP, et al. Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3-year follow-up. *Leukemia.* 2012; 26(10): 2197–2203, doi: [10.1038/leu.2012.134](https://doi.org/10.1038/leu.2012.134), indexed in Pubmed: [22699418](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22699418/).
- Kantarjian HM, Shah NP, Cortes JE, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2010; 362(24): 2260–2270, doi: [10.1056/NEJMoa1002315](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1002315), indexed in Pubmed: [20525995](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20525995/).
- Kantarjian HM, Shah NP, Cortes JE, 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: 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/).
- Casado LF, García-Gutiérrez JV, Massagué I, et al. Switching to second-generation tyrosine kinase inhibitor improves the response and outcome of frontline imatinib-treated patients with chronic myeloid leukemia with more than 10% of BCR-ABL/ABL ratio at 3 months. *Cancer Med.* 2015; 4(7): 995–1002, doi: [10.1002/cam4.440](https://doi.org/10.1002/cam4.440), indexed in Pubmed: [25756742](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25756742/).

8. Steegmann JL, Baccarani M, Breccia M, et al. European Net recommendations for the management and avoidance of adverse event of treatment in chronic myeloid leukaemia. *Leukemia*. 2016; 30: 1648–1671.
9. Zhang WW, Cortes JE, Yao H, et al. Predictors of primary imatinib resistance in chronic myelogenous leukemia are distinct from those in secondary imatinib resistance. *J Clin Oncol*. 2009; 27(22): 3642–3649, doi: [10.1200/JCO.2008.19.4076](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.19.4076), indexed in Pubmed: [19506164](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19506164/).
10. Soverini S, Mancini M, Bavaro L, et al. Chronic myeloid leukemia: the paradigm of targeting oncogenic tyrosine kinase signaling and counteracting resistance for successful cancer therapy. *Mol Cancer*. 2018; 17(1): 49, doi: [10.1186/s12943-018-0780-6](https://doi.org/10.1186/s12943-018-0780-6), indexed in Pubmed: [29455643](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29455643/).
11. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al. European Net 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020; 34: 966–984, doi: [10.1038/s41375-020-0776-2](https://doi.org/10.1038/s41375-020-0776-2).
12. Larson R, le Co, Reiffers J, et al. Comparison of nilotinib and imatinib in patients (pts) with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP): ENESTnd beyond one year. *ASCO Meeting Abstracts*. 2008; 26: 6501.
13. 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, nonrandomised, trial. *Lancet Oncol*. 2018; 19(6): 747–57, 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/).
14. 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.
15. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: chronic myeloid leukemia. Version 3, 2020. <https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/cml-patient.pdf> (September 20, 2020).
16. Mahon FX, Boquimpani C, Kim DW, et al. Treatment-free remission after second-line nilotinib treatment in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: results from a single-group, phase 2, open-label study. *Ann Intern Med*. 2018; 168(7): 461–470, doi: [10.7326/M17-1094](https://doi.org/10.7326/M17-1094), indexed in Pubmed: [29459949](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29459949/).