

Remisja wolna od leczenia w praktyce klinicznej: opis grupy 6 chorych na przewlekłą białaczkę szpikową, po zaprzestaniu leczenia nilotynibem — doświadczenie jednego ośrodka

Treatment-free remission in clinical practice: nilotinib treatment discontinuation in six chronic myelogenous leukemia patients — single-center experience

Joanna Niesiobędzka-Krężel

Klinika Hematologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Streszczenie

Cele leczenia przewlekłej białaczki szpikowej (CML) zmieniały się w ostatnich 20 latach. Białaczka ta, dzięki zastosowaniu inhibitorów kinaz tyrozynowych (TKI), z choroby śmiertelnej stała się rze- czywiście przewlekłą, z oczekiwanym czasem przeżycia bliskim średniej dla populacji. Doskonała skuteczność leczenia z uzyskaniem długotrwałej, stabilnej, głębokiej remisji molekularnej była po- wodem podjęcia prób zaprzestania leczenia z intencją utrzymania remisji, czyli tak zwanej remisji wolnej od leczenia (TFR). Po przeprowadzeniu wielu badań klinicznych obejmujących ponad 3000 chorych i kilkunastu latach obserwacji wiadomo, że 40–60% pacjentów utrzyma remisję molekularną i pozostanie bez leczenia, a pozostali będą wymagać ponownego włączenia TKI. Informacje dotyczące sposobu postępowania pojawiły się w rekomendacjach towarzystw naukowych i niektóre ośrodki leczące chorych na CML podjęły próby zaprzestania terapii. W niniejszej pracy opisano grupę 6 chorych w fazie TFR po odstawieniu nilotynibu stosowanego w pierwszej linii leczenia.

Słowa kluczowe: przewlekła białaczka szpikowa, inhibitory kinaz tyrozynowych, remisja wolna od leczenia

Hematologia 2020; 11, supl. B: B1–B7

Abstract

In the last 20 years major goals of therapy of chronic myelogenous leukemia (CML) have changed. This leukemia, which was previously a fatal disease, has indeed become a chronic disease thanks to the use of tyrosine kinase inhibitors (TKIs), with life expectancy close to that in the general popu- lation. Excellent treatment effectiveness with the achievement of long-term, stable, deep molecular response was the motivation for attempts to stop the therapy with the intention of maintaining remission (TFR, treatment-free remission). Based on many clinical trials with over 3,000 patients and several years of follow-up, it is known that 40–60% of patients will maintain molecular remis- sion and remain untreated, while the rest of them will require TKI to be restarted. Information on the procedure to be followed appeared in scientific societies' recommendations and some centers treating CML patients have made attempts to stop the therapy. This work describes a group of six patients in the TFR phase after discontinuation of nilotinib used in the first-line treatment.

Key words: chronic myelogenous leukemia, tyrosine kinase inhibitors, treatment-free remission

Hematologia 2020; 11, supl. B: B1–B7

Adres do korespondencji: Joanna Niesiobędzka-Krężel, Klinika Hematologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1A, 02–097 Warszawa, tel. +48 22 599 10 00, wew. 11 59, e-mail: krezel@mp.pl

Wprowadzenie

Przewlekła białaczka szpikowa jest doskonałym przykładem postępu, jaki się dokonał w ostatnich 20 latach w leczeniu hematologicznym. Do końca XX wieku przeszczepienie komórek krwiotwórczych od dawcy rodzinnego lub niespokrewnionego było jedynym skutecznym sposobem leczenia dostępnym zaledwie dla niewielkiej grupy chorych dobranych pod względem dostępności dawcy, stanu ogólnego i chorób współistniejących. Przełomem było pojawienie się inhibitorów kinaz tyrozynowych (TKI, *tyrosine kinase inhibitors*). Pierwszym z nich był imatynib (IM) zarejestrowany w 2001 roku i dostępny w Polsce od 2003 roku. W kolejnych latach pojawiły się TKI II generacji — dazatynib (DAZA), nilotynib (NILO) i bosutynib (BOSU) — oraz inhibitor III generacji — ponatynib (PONA). W aktualnych rekomendacjach zaleca się stosowanie w pierwszej linii IM, NILO lub DAZA, a w linii drugiej i następnych — BOSU i PONA ale także NILO i DAZA, jeśli ich nie włączono w pierwszej linii [1–3]. Skuteczność leczenia TKI jest ogromna. Przewlekła białaczka szpikowa z choroby potencjalnie śmiertelnej stała się chorobą przewlekłą o dobrym rokowaniu. Oczekiwana długość życia chorych jest obecnie zbliżona do czasu życia ogólnej populacji w odpowiednich grupach wiekowych [4, 5]. Jednakże w trakcie leczenia mogą pojawić się u części pacjentów działania niepożądane. Jeśli ich nasilenie jest znaczne prowadzą do zmiany leczenia, a jeśli niewielkie — terapia jest kontynuowana, ale poprzez przewlekłość występowania powodują obniżenie jakości życia. Długotrwała terapia może również pociągać za sobą potencjalne ryzyko wystąpienia odległych działań niepożądanych [6, 7]. Niebagatelną rolę odgrywają także koszty leczenia TKI które będą się zwiększały, ponieważ liczba chorych skutecznie leczonych będzie rosła i coraz więcej osób będzie podlegało terapii [8]. Czynniki te stały się motorem rozważań i podejmowania badań dotyczących możliwości zaprzestania leczenia z intencją utrzymania remisji [9]. Historia odstawienia TKI sięga 2004 roku, kiedy po raz pierwszy opisano przerwanie terapii IM [10, 11]. Dwa lata później zaprezentowano grupę 12 pacjentów, z których połowa po 18 miesiącach nie wymagała powrotu do leczenia utrzymując głęboką remisję molekularną [12]. Do chwili obecnej przeprowadzono ponad 30 badań klinicznych dotyczących odstawienia TKI. Różnią się one co do założeń w jakim momencie terapii i przy jak głębokiej odpowiedzi molekularnej zaprzestać leczenia, jakie

inne czynniki brać pod uwagę, w jakich odstępach czasu monitorować odpowiedź molekularną i kiedy powrócić do terapii. Wszystkie jednak wskazują na fakt, że 40–60% chorych po przerwaniu leczenia utrzyma remisję i będzie mogło pozostać w fazie TFR, pozostali natomiast będą wymagali powrotu do terapii [13–15]. Międzynarodowe towarzystwa naukowe ESMO (*European Society for Medical Oncology*) i NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) w 2017 roku uwzględniły po raz pierwszy w swoich rekomendacjach możliwość przerwania leczenia TKI i określiły optymalne warunki [2]. Rekomendacje te były modyfikowane w kolejnych latach [16, 17]. Badania dotyczące zaprzestania leczenia NILO stały się w 2017 roku podstawą do zmiany w zapisie charakterystyki produktu leczniczego uwzględniającej możliwość odstawienia leku [18]. W marcu 2020 roku pojawiły się także rekomendacje ELN (*European LeukemiaNet*) zawierające informacje na temat możliwości zaprzestania terapii [19]. Wszystkie te dane są na tyle zachęcające, że po okresie prowadzenia badań klinicznych niektóre ośrodki leczące pacjentów chorych na CML podjęły próby przerwania stosowanego leczenia TKI. Niniejsza praca dotyczy próby zaprzestania terapii NILO w grupie sześciu chorych leczonych tym lekiem w pierwszej linii.

Opis przypadku

W Poradni Hematologicznej Kliniki Hematologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego od 17 lat pacjenci chorzy na CML są leczeni TKI zgodnie z aktualnymi w danym okresie wytycznymi, możliwościami ośrodka i wymogami refundacyjnymi Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Część chorych zakwalifikowano do badań klinicznych i mogli oni skorzystać z najnowocześniejszego sposobu leczenia. Do takiej grupy należało 6 osób poddanych terapii NILO w pierwszej linii. Brali oni udział w dwóch badaniach klinicznych dotyczących stosowania leku w dawce 800 mg/dobę i 600 mg/dobę. Czworo rozpoczęło leczenie w okresie od grudnia 2007 roku do sierpnia 2008 roku, po postawieniu rozpoznania w okresie od czerwca 2007 roku do lipca 2008 roku. Okres oczekiwania na włączenie leczenia NILO nie przekraczał 6 miesięcy i nie był poprzedzony stosowaniem IM ani interferonu (INF). Jako leczenie wstępne chorzy otrzymywali hydroksykarbamid, a następnie NILO w dawce 2 razy 400 mg. Trzej pacjenci przyjmowali tę dawkę leku przez cały okres terapii, a jeden wymagał redukcji dawki do 400 mg/dobę po 2 miesiącach z powodu nietolerancji niehematologicznej — toksyczności

wątrobowej 3. stopnia według CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) zgodnie z założeniami badania. Udział w badaniu klinicznym zakończyli w październiku 2018 roku. Pozostałe dwie osoby z rozpoznaniem dokonanym w czerwcu 2011 roku otrzymały leczenie od lipca 2011 roku w dawce 2 razy 300 mg i było ono kontynuowane bez zmian do zakończenia badania w czerwcu 2014 roku. Wszyscy pacjenci po zakończeniu udziału w badaniu klinicznym zostali objęci opieką poradni hematologicznej i kontynuowali dotychczasową terapię.

W opisywanej 6-osobowej grupie znajdują się 3 kobiety i 3 mężczyźni, w wieku od 24 do 59 lat (wiek w momencie rozpoznania). U wszystkich wskaźnik ryzyka według skali prognostycznej Sokala był niski, natomiast według najnowszej skali ELTS (*EUTOS Long-Term Survival Score*) wskaźnik ryzyka u 5 chorych był niski, natomiast u jednej — pośredni. Pacjenci osiągnęli większą odpowiedź molekularną (MMR, *major molecular response*) po okresie od 3 do 9 miesięcy leczenia, a głęboką odpowiedź molekularną (DMR, *deep molecular response*) po 3 do 36 miesiącach (4 chorych po okresie do 12 mies., jeden po 15 mies. i jeden po 36 mies.). W chwili rozpoznania CML tylko jedna kobieta zgłaszała choroby współistniejące w postaci reumatoidalnego zapalenia stawów leczonego objawowo lekami przeciwbólowymi oraz wyrównanej niedoczynności tarczycy leczonej substytucyjnie. W trakcie stosowania NILO u 2 pacjentów rozpoznano nadciśnienie tętnicze, które było dobrze kontrolowane lekami hipotensyjnymi, a u jednego wystąpiła tachykardia wymagająca zastosowania leczenia beta-adrenolitykiem. U jednej z chorych po 8 latach terapii dokonano rozpoznania płaskonabłonkowego raka dolnej wargi. Zmianę usunięto w całości łącznie z odpowiednimi węzłami chłonnymi i kobieta od 4 lat pozostaje w remisyj.

Przeprowadzono z pacjentami rozmowę na temat możliwości podjęcia próby zaprzestania leczenia NILO, szanse na utrzymanie remisji bez leczenia (TFR, *treatment-free remission*), bezpieczeństwa takiego postępowania oraz niebezpieczeństwa wystąpienia dolegliwości bólowych ze strony mięśni, kości i stawów, czyli tak zwanego zespołu odstawienia (TKI WS, *tyrosine kinase inhibitors withdrawal syndrome*). Zostali poinformowani o konieczności comiesięcznego zgłaszania się na kontrolę remisji molekularnej w pierwszym roku TFR, co 6 tygodni w następnym, a w kolejnych co 3 miesiące zgodnie z zaleceniami umieszczonymi w charakterystyce produktu leczniczego. Podkreślono konieczność szybkiego powrotu do ponownego przyjmowania NILO

w przypadku utraty MMR. Chorzy wyrazili pisemną zgodę na zaprzestanie terapii. Leczenie przerwano w okresie od 20 stycznia 2020 roku do 4 marca 2020 roku. Wszyscy pacjenci pozostawali w DMR i w momencie zaprzestania leczenia transkrypt BCR-ABL1 był u nich nieoznaczalny. Czas terapii NILO wynosił od 8 lat i 7 miesięcy (103 mies.) do 12 lat i 3 miesięcy (147 mies.), a czas trwania DMR rozumianej jako co najmniej MR^{4,0} — od 7 lat i 9 miesięcy (93 mies.) do 12 lat (144 mies.). Z powodu pandemii SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2*) zgodnie z wolą chorych nie przeprowadzono kontroli molekularnej w 1. i 2. miesiącu po zaprzestaniu leczenia. U wszystkich wykonano badanie po 3 miesiącach. Pięć osób utrzymało DMR z nieoznaczalnym transkrytem BCR-ABL1, a u jednej nastąpiła remisja MR³. Po 4 miesiącach 4 pacjentów utrzymało DMR (nieoznaczalny BCR-ABL1), a u 2 stwierdzono remisję na poziomie MR³. Po 5 miesiącach chory, u którego w 3. miesiącu występowała remisja MR³, utracił ją i ponownie rozpoczął leczenie NILO. Pozostali pacjenci utrzymali remisję na poprzednim poziomie (jeden MR³, pozostali DMR) w badaniach po 5, 6, 7 i 8 miesiącach. W opisywanej grupie 6 chorych 2 zgłosiły objawy zespołu odstawienia (ból kostno-mięśniowy), które pojawiły się w pierwszych 3 miesiącach, trwały 1–2 miesiące, nie wymagały stosowania leków przeciwbólowych i ustąpiły samoistnie.

Pacjent, który utracił MMR, pozostawał w fazie TFR przez 5 miesięcy. W momencie rozpoznania wskaźnik ryzyka w skali Sokala był u niego niski, a ELTS pośredni. Chorego leczono dawką 600 mg/dobę przez 8 lat i 9 miesięcy (105 mies.) i pozostawał w DMR przez 7 lat i 9 miesięcy (93 mies.). Powrócił do terapii 2 tygodnie po pobraniu próbki krwi, w której stwierdzono nawrót molekularny (okres oczekiwania na wynik) i po miesiącu leczenia odzyskał DMR na poziomie MR^{4,0}. Nie pojawiły się w tym czasie żadne objawy niepożądane, podobnie jak podczas włączania NILO po raz pierwszy.

Opisywana 6-osobowa grupa pacjentów pozostaje pod dalszą opieką poradni hematologicznej. Po 8 miesiącach tylko jedna osoba utraciła MMR i powróciła do terapii, pozostali chorzy pozostają pod obserwacją. Kontynuowana jest kontrola molekularna chorych w fazie TFR i leczenie NILO jednej osoby, u której po potwierdzeniu w kolejnym badaniu DMR co 3 miesiące będą wykonywane badania.

Dyskusja

Leczenie TKI stanowi przełom w terapii CML. Doświadczenia nabywane stopniowo podczas

kilkunastu lat spowodowały zmianę myślenia o tej chorobie i wyznaczanie sukcesywnie nowych celów. Początkowo była to remisja cytogenetyczna, potem molekularna, a obecnie jest to dążenie do uzyskania i utrzymania długotrwałej i stabilnej DMR, co pozwala podjąć próbę zaprzestania leczenia i uzyskania funkcjonalnego wyleczenia.

Najwcześniejsze doniesienia dotyczące odstawienia IM pojawiły się już po kilku latach jego stosowania w 2004 roku. Przerwanie leczenia było powodowane różnymi przyczynami, a efektem utrzymanie remisji molekularnej u połowy pacjentów [10–12]. Pierwszym randomizowanym badaniem klinicznym było STIM1 (*French Stop Imatinib Study*), w którym 38% chorych utrzymało remisję molekularną w postaci nieoznaczalnego transkryptu BCR-ABL1 po okresie obserwacji z medianą 77 miesięcy [20]. Następnym dużym badaniem, opartym na podobnych założeniach, był projekt TWISTER. Po 42-miesięcznej medianie obserwacji 47% pacjentów pozostawało w fazie TFR [21]. W obu badaniach zakładano, że u pacjentów transkrypt BCR-ABL1 musiał być nieoznaczalny w chwili zaprzestania terapii i w okresie obserwacyjnym, a wykrycie go wiązało się z powrotem do leczenia. Modyfikacją badania STIM1 było A-STIM. Zaobserwowano w nim, że u około 30% pacjentów dochodzi do wahań poziomu transkryptu BCR-ABL1 i zaproponowano, aby kryterium powrotu do terapii była utrata MMR. Po 2-letniej obserwacji 36% chorych utraciło MMR [22]. Badaniem obejmującym największą liczbę chorych jest EURO-SKI (*European Stop Kinase Inhibitor*). Jest to projekt międzynarodowy obejmujący wiele ośrodków, w którym oceniano 755 pacjentów leczonych głównie IM (97%). Inhibitory kinaz tyrozynowych II generacji (NILO i DAZA) stosowano u niewielu osób (zaledwie 3%). Do badania kwalifikowano chorych leczonych przez minimum 3 lata, którzy przez co najmniej 1 rok utrzymywali remisję MR4 lub wyższą. Po 6 miesiącach 61% pacjentów pozostawało w TFR, a po 24 miesiącach było to 50%. Zaobserwowano, że szansa na utrzymanie TFR jest związana z dłuższą terapią TKI oraz głębszą i dłużej utrzymującą się DMR [23, 24]. W badaniach tych zwrócono uwagę na objawy, które pojawiały się po zaprzestaniu leczenia u części pacjentów w postaci bólów kostno-mięśniowych i nazwano je zespołem odstawienia (TKI WS). Dolegliwości dotyczyły 24% osób, występowały w pierwszych miesiącach TFR i miały zwykle umiarkowane lub niewielkie nasilenie. Stosowano wówczas leki przeciwbólowe lub nie było konieczności leczenia. Objawy ustępowały po kilku miesiącach. Bardzo rzadko były silne i wymagały powrotu do TKI [25].

Ponieważ wyniki odstawienia IM okazały się zachęcające, to podjęto próby zaprzestania leczenia TKI II generacji z nadzieją, że zwiększy ona odsetek pacjentów uzyskujących trwałą remisję w fazie TFR. Badanie STOP 2G-TKI obejmowało pacjentów leczonych NILO albo DAZA w pierwszej (13%) lub drugiej linii (zmiana terapii po nietolerancji IM — 65% albo niepowodzeniu — 22%) przez minimum 3 lata, którzy uzyskali odpowiedź MR^{4,5} i utrzymali ją przez co najmniej 2 lata. Po 12 miesiącach 61% chorych pozostawało w TFR, a po medianie czasu obserwacji 17 miesięcy 41% utraciło MMR. Nie zaobserwowano zależności od płci, wieku, wskaźnika Sokala, wcześniejszego leczenia INF, ani rodzaju TKI II. Jednocześnie stwierdzono, że osoby leczone w pierwszej lub drugiej linii z powodu nietolerancji IM mają 68% szans na utrzymanie TFR w stosunku do 40% w przypadku osób z opornością lub reakcją suboptymalną [26]. Podobne wnioski wysunięto w badaniu DADI, w którym odstawiano DAZA stosowany w drugiej linii w grupie 63 pacjentów, spośród których u 21% zmieniono lek z powodu oporności na IM, u 57% — z powodu jego nietolerancji, a u 22% — na uzasadnioną prośbę pacjenta. Po 3 latach w TFR pozostawało odpowiednio 8%, 55% i 50% osób. Oporność na IM była najważniejszym czynnikiem powodującym utratę MMR [27]. Innymi badaniami dotyczącymi DAZA były badania OPTiM, w którym po roku w TFR było 41% chorych [28], czy DASFREE, w którym po 12 miesiącach pozostało 48% osób [29]. Duża liczba prób klinicznych dotyczyła także NILO. Obejmowały one zaprzestanie przyjmowania leku stosowanego zarówno w pierwszej, jak i w drugiej linii, a także sytuacji, gdy w celu pogłębienia remisji molekularnej IM zmieniono na NILO. Celem tego ostatniego działania było danie szansy pacjentom z dobrą, bo na poziomie MR³, remisją molekularną na wejście w fazę TFR. Projekt ENESTFreedom obejmował pacjentów leczonych przez przynajmniej 2 lata NILO w pierwszej linii, którzy uzyskali i utrzymali stabilną remisję MR^{4,5} przez minimum rok. Po 3 latach w fazie TFR pozostało 47% osób. Bardzo istotną obserwacją było to, że chorzy, którzy musieli powrócić do leczenia, odzyskali MMR w 98,9% przypadków, a MR^{4,5} — w 92,3%. Nie odnotowano żadnego przypadku progresji białaczki [30]. Badania ENESTGoal, ENESTop i ENESTpath dotyczyły pacjentów, u których dokonano zmiany leczenia z IM na NILO i po uzyskaniu stabilnej DMR podejmowano próbę odstawienia TKI. W fazie TFR po różnym czasie obserwacji w poszczególnych badaniach pozostawało około 50% pacjentów [31–33].

Interesującym i ważnym spostrzeżeniem był fakt, że w większości przypadków utrata MMR następowała w pierwszych 6 miesiącach, rzadziej w kolejnych 6–12 miesiącach, a po roku już w niewielkim odsetku. Obserwacja ta dotyczyła wszystkich prowadzonych projektów i znalazła podsumowanie w metaanalizie z 2019 roku, według której utrata MMR w ciągu 3, 6, 12 i 24 miesięcy dotyczyła odpowiednio 16%, 34%, 39% i 41% chorych [14].

Zarówno w badaniach klinicznych, jak i obserwacyjnych, poza oceną liczby pacjentów pozostających w TFR po różnym okresie obserwacji, starano się ocenić, jakie czynniki wpływają na to, którzy chorzy mają szansę na długotrwałe TFR, czyli funkcjonalne wyleczenie. Za istotne czynniki prognostyczne długotrwałego TFR uznano: osiągnięcie wczesnej odpowiedzi molekularnej [34], głębokość tej remisji [35], czas trwania DMR [36, 37] oraz czas leczenia TKI [20]. Bardzo istotnym negatywnym czynnikiem predykcyjnym była odpowiedź suboptymalna lub oporność na leczenie Pierwszej linii, co uwypuklono w cytowanych już badaniach STOP 2G-TKI [26] i DADI [27]. W badaniach STIM1 [20] i TWISTER [21] zaobserwowano natomiast, że pacjenci z niskim wskaźnikiem Sokala mają większą szansę utrzymania TFR. Trwają prace naukowe służące ocenie wpływu czynników immunologicznych, ale na ich wyniki trzeba poczekać. Pierwsze podsumowanie kryteriów, które należy brać pod uwagę, rozważając zaprzestanie terapii, pojawiło się w 2016 roku [25]. Ulegały one modyfikacjom, co znalazło odbicie w rekomendacjach ESMO i NCCN z 2017 roku [2, 16, 17] oraz ELN z 2020 roku określonych jako wymagania do spełnienia przed zakwalifikowaniem pacjenta do TFR. W ostatnio opublikowanych zaleceniach ELN uznano za obowiązkowe, aby chory był w pierwszej fazie przewlekłej CML, leczony w pierwszej linii, choć dopuszczono także leczenie drugoliniowe, ale tylko w przypadku zmiany z powodu wcześniejszej nietolerancji. Pacjent powinien być mocno zmotywowany, wyrazić zgodę na przerwanie leczenia i zobowiązać się do przestrzegania kalendarza badań kontrolnych (co miesiąc przez pierwsze 6 mies., co 2 miesiące w okresie 6–12 mies., a następnie co 3 mies.). Wymagany czas leczenia TKI to ponad 5 lat w przypadku IM i ponad 4 lata w przypadku TKI II generacji. Minimalny czas trwania DMR wynosi ponad 2 lata, ale jeśli jest to MR^{4,0}, to optymalnie dłużej niż 3 lata. Warunkiem koniecznym jest też występowanie typowego transkryptu BCR-ABL1 i dostępność wysokiej klasy standaryzowanego

laboratorium molekularnego zapewniającego wiarygodne wyniki badań w krótkim czasie [19].

Opisywana 6-osobowa grupa pacjentów spełniała wymienione wyżej zalecenia. Wszyscy byli w pierwszej fazie przewlekłej CML i byli leczeni NILO w pierwszej linii. Lek ten jako TKI II generacji dawał szansę na wczesną remisję molekularną, co potwierdzono w postaci osiągnięcia MR³ przez 4 osoby już w 3. miesiącu, a następne dwie uzyskały ją w 6. i 9. miesiącu terapii. Remisję głęboką, rozumianą jako co najmniej MR^{4,0}, 4 chorych osiągnęło w ciągu 12 miesięcy (jeden po 3, jeden po 6 i dwoje po 12 mies.), jeden po 15 miesiącach i jeden dopiero po 36 miesiącach. Wszyscy pacjenci w momencie postawienia diagnozy zostali ocenieni pod kątem wskaźników ryzyka i u wszystkich wskaźnik Sokala był niski. Według najnowszej skali ELTS u 5 osób wskaźnik ryzyka był niski, a u jednej — pośredni. Powyższe dane świadczą o bardzo dobrym punkcie wyjścia dla dalszej terapii z intencją zaprzestania leczenia w przyszłości, zgodnie z przytoczonymi wyżej wynikami badań klinicznych, choć w momencie rozpoczynania terapii nie była dostępna obecna wiedza i nie planowano tego wyjściowo. Pacjenci kontynuowali terapię do początku 2020 roku, kiedy to podjęto decyzję o zaprzestaniu leczenia. Kilka, a nawet kilkanaście miesięcy wcześniej rozpoczęto rozmowy na temat możliwości przerwania terapii. Pacjentów edukowano w tym zakresie; mieli czas na zastanowienie, przedyskutowanie i podjęcie decyzji o wejściu w fazę TFR. Zostali poinformowani o planowanym schemacie badań kontrolnych, bezpieczeństwie zaprzestania terapii, konieczności powrotu do NILO w przypadku utraty MMR i niebezpieczeństwie wystąpienia zespołu odstawienia. W momencie zaprzestania leczenia czas terapii wynosił od 103 do 147 miesięcy (czyli od > 8,5 do > 12 lat), a więc był zgodny zarówno z zalecanym w ostrożniejszych rekomendacjach z 2016 roku (> 8 lat leczenia) [25], jak i w aktualnych z 2020 roku (> 5 lat) [19] i dużo dłuższy od zakładanego w cytowanych wyżej badaniach klinicznych. Czas trwania DMR wynosił od 93 do 144 miesięcy (czyli od > 7,5 roku do 12 lat), zatem długość tej remisji także znacznie przekraczała wymagany okres podany w wymienionych wyżej zaleceniach [36, 37]. Po zaprzestaniu terapii dwie osoby zgłosiły pojawienie się dolegliwości bólowych kostno-mięśniowych, które ustąpiły po kilku tygodniach bez konieczności leczenia. Taki przebieg i częstość występowania jest zgodny z opisanym w piśmiennictwie zespołem odstawienia [25]. Zakładany schemat kontrolnych badań molekularnych pokrzyżowało pojawienie się pandemii SARS-CoV-2. Pacjenci, obawiając się

infekcji wirusem, o którym niewiele wiadomo, zgłosili się na kontrolę dopiero w 3. miesiącu TFR. Nikt z opisywanej grupy nie utracił MMR, 5 osób utrzymało DMR, a jedna miała remisję na poziomie MR³. W kolejnym miesiącu 4 pacjentów pozostało w DMR, a 2 miało MR³. Po 5 miesiącach pacjent, który od 2 miesięcy był w remisji MR³, utracił ją i powrócił do leczenia NILO. Zgodnie z cytowanymi pracami do nawrotu molekularnego dochodzi najczęściej w pierwszych 6 miesiącach po zaprzestaniu leczenia [14], taka sytuacja zaistniała również w opisywanej grupie. Powtórna terapia NILO była skuteczna i już po miesiącu chory był w DMR (MR^{4.0}), co potwierdza opisywane bezpieczeństwo przerwania terapii z odzyskaniem DMR w ponad 90% przypadków [30]. Pozostałych 5 pacjentów, po 8 miesiącach obserwacji, pozostaje w fazie TFR. Czworo jest w DMR, a jeden w MMR. Wymagają oni dalszej systematycznej kontroli, ponieważ okres do końca pierwszego roku jest kluczowy i wówczas dochodzi do większości nawrotów molekularnych [14]. Pierwotnie zaplanowano schemat badań zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, ale — biorąc pod uwagę rekomendacje ELN z marca 2020 roku oraz panującą obecnie pandemię — prawdopodobnie zostanie on zweryfikowany i po przedyskutowaniu z pacjentami wizyty będą się odbywać co 2 miesiące do końca pierwszego roku, a następnie co 3 miesiące (przynajmniej w odniesieniu do osób w DMR).

Podsumowanie

W XXI wieku doszło do rewolucji w terapii CML dzięki zastosowaniu leczenia celowanego TKI. Prognozowany czas życia chorych z tej grupy jest obecnie bliski średniej dla populacji. Wraz z nabywanym doświadczeniem ewoluowały i zmieniały się cele, do których dążono. Obecnie takim celem wydaje się możliwość bezpiecznego zaprzestania leczenia. Chroni to pacjentów przed występowaniem dolegliwości związanych z nietolerancją TKI, zapobiega powikłaniom odległym, umożliwia młodym kobietom w okresie prokreacji urodzenie zdrowego dziecka i pozwala mieć psychologiczne poczucie pełni zdrowia. Jednocześnie jest istotne z ekonomicznego punktu widzenia w obliczu rosnącej liczby skutecznie leczonych chorych.

Prowadzone od kilkunastu lat badania kliniczne dowodzą bezpieczeństwa przerwania terapii i możliwości TFR w przypadku około połowy pacjentów, którzy zaprzestali przyjmowania leku. Zdecydowanie mniej jest natomiast doniesień z ośrodków zajmujących się codzienną praktyką

lekarską, szczególnie w zakresie odstawienia TKI II generacji. Niniejsza praca dotyczy niewielkiej, bo zaledwie 6-osobowej, grupy chorych, z krótkim, bo jedynie 8-miesięcznym, okresem obserwacji, ale potwierdza możliwość bezpiecznego przerwania terapii z utrzymaniem remisji u części pacjentów, a w przypadku jej utraty — skutecznego powrotu do leczenia w ramach codziennej praktyki klinicznej.

Konflikt interesów

Współpraca z Novartis Oncology.

Piśmiennictwo

1. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*. 2013; 122(6): 872–884, doi: [10.1182/blood-2013-05-501569](https://doi.org/10.1182/blood-2013-05-501569), indexed in Pubmed: [23803709](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23803709/).
2. Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, et al. ESMO Guidelines Committee. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017; 28(Suppl_4): iv41–iv51, doi: [10.1093/annonc/mdx219](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx219), indexed in Pubmed: [28881915](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28881915/).
3. Rosti G, Castagnetti F, Gugliotta G, et al. Tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukaemia: which, when, for whom? *Nat Rev Clin Oncol*. 2017; 14(3): 141–154, doi: [10.1038/nr-clinonc.2016.139](https://doi.org/10.1038/nr-clinonc.2016.139), indexed in Pubmed: [27752053](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27752053/).
4. Brunner AM, Campigotto F, Sadrzadeh H, et al. Trends in all-cause mortality among patients with chronic myeloid leukemia: a Surveillance, Epidemiology, and End Results database analysis. *Cancer*. 2013; 119(14): 2620–2629, doi: [10.1002/cncr.28106](https://doi.org/10.1002/cncr.28106), indexed in Pubmed: [23625575](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23625575/).
5. Shah NP. Front-line treatment options for chronic-phase chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2018; 36(3): 220–224, doi: [10.1200/JCO.2017.75.4663](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.4663), indexed in Pubmed: [29206554](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29206554/).
6. Efficace F, Baccarani M, Breccia M, et al. GIMEMA. Health-related quality of life in chronic myeloid leukemia patients receiving long-term therapy with imatinib compared with the general population. *Blood*. 2011; 118(17): 4554–4560, doi: [10.1182/blood-2011-04-347575](https://doi.org/10.1182/blood-2011-04-347575), indexed in Pubmed: [21750313](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21750313/).
7. Efficace F, Baccarani M, Breccia M, et al. Chronic fatigue is the most important factor limiting health-related quality of life of chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib. *Leukemia*. 2013; 27(7): 1511–1519, doi: [10.1038/leu.2013.51](https://doi.org/10.1038/leu.2013.51), indexed in Pubmed: [23417029](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23417029/).
8. Jiang Q, Wang H, Yu Lu, et al. Higher out-of-pocket expenses for tyrosine kinase-inhibitor therapy is associated with worse health-related quality-of-life in persons with chronic myeloid leukemia. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2017; 143(12): 2619–2630, doi: [10.1007/s00432-017-2517-0](https://doi.org/10.1007/s00432-017-2517-0), indexed in Pubmed: [28894944](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28894944/).
9. Mahon FX. Treatment-free remission in CML: who, how, and why? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017; 2017(1): 102–109, doi: [10.1182/asheducation-2017.1.102](https://doi.org/10.1182/asheducation-2017.1.102), indexed in Pubmed: [29222243](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29222243/).
10. Cortes J, O'Brien S, Kantarjian H. Discontinuation of imatinib therapy after achieving a molecular response. *Blood*. 2004; 104(7): 2204–2205, doi: [10.1182/blood-2004-04-1335](https://doi.org/10.1182/blood-2004-04-1335), indexed in Pubmed: [15377577](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15377577/).
11. Mauro MJ, Druker BJ, Maziarsz RT. Divergent clinical outcome in two CML patients who discontinued imatinib therapy after achieving a molecular remission. *Leuk Res*. 2004; 28 (Suppl 1): S71–S73, doi: [10.1016/j.leukres.2003.10.017](https://doi.org/10.1016/j.leukres.2003.10.017), indexed in Pubmed: [15036945](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15036945/).

12. Rousselot P, Huguet F, Rea D, et al. Imatinib mesylate discontinuation in patients with chronic myelogenous leukemia in complete molecular remission for more than 2 years. *Blood*. 2007; 109(1): 58–60, doi: [10.1182/blood-2006-03-011239](https://doi.org/10.1182/blood-2006-03-011239), indexed in Pubmed: [16973963](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16973963/).
13. Annunziata M, Bonifacio M, Breccia M, et al. Current strategies and future directions to achieve deep molecular response and treatment-free remission in chronic myeloid leukemia. *Front Oncol*. 2020; 10: 883, doi: [10.3389/fonc.2020.00883](https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00883), indexed in Pubmed: [32582549](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32582549/).
14. Chen KK, Du TF, Xiong PS, et al. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia with losing major molecular response as a definition for molecular relapse: a systematic review and meta-analysis. *Front Oncol*. 2019; 9: 372, doi: [10.3389/fonc.2019.00372](https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00372), indexed in Pubmed: [31139566](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31139566/).
15. Cortes J, Rea D, Lipton JH. Treatment-free remission with first- and second-generation tyrosine kinase inhibitors. *Am J Hematol*. 2019; 94(3): 346–357, doi: [10.1002/ajh.25342](https://doi.org/10.1002/ajh.25342), indexed in Pubmed: [30394563](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30394563/).
16. Radich JP, Deininger M, Abboud CN, et al. Chronic Myeloid Leukemia, Version 1.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018; 16(9): 1108–1135, doi: [10.6004/jncn.2018.0071](https://doi.org/10.6004/jncn.2018.0071), indexed in Pubmed: [30181422](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30181422/).
17. Shah NP. NCCN Guidelines Updates: discontinuing TKI therapy in the treatment of chronic myeloid leukemia. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019; 17(5.5): 611–613, doi: [10.6004/jncn.2019.5013](https://doi.org/10.6004/jncn.2019.5013), indexed in Pubmed: [31117031](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31117031/).
18. Charakterystyka produktu leczniczego Tasigna (data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu charakterystyki produktu leczniczego 07/2018). https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180426140910/anx_140910_pl.pdf (November 13, 2020).
19. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al. European LeukemiaNet 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/).
20. 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/).
21. Ross DM, Branford S, Seymour JF, et al. Safety and efficacy of imatinib cessation for CML patients with stable undetectable minimal residual disease: results from the TWISTER study. *Blood*. 2013; 122(4): 515–522, doi: [10.1182/blood-2013-02-483750](https://doi.org/10.1182/blood-2013-02-483750), indexed in Pubmed: [23704092](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23704092/).
22. Rousselot P, Charbonnier A, Cony-Makhoul P, et al. Loss of major molecular response as a trigger for restarting tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with chronic-phase chronic myelogenous leukemia who have stopped imatinib after durable undetectable disease. *J Clin Oncol*. 2014; 32(5): 424–430, doi: [10.1200/JCO.2012.48.5797](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.48.5797), indexed in Pubmed: [24323036](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24323036/).
23. Richter J, Mahon FX, Guilhot J, et al. Stopping tyrosine kinase inhibitors in a very large cohort of European chronic myeloid leukemia patients. Results of the EURO-SKI trial. *Haematologica*. 2016; 101: S145.
24. 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/).
25. Hughes TP, Ross DM. Moving treatment-free remission into mainstream clinical practice in CML. *Blood*. 2016; 128(1): 17–23, doi: [10.1182/blood-2016-01-694265](https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-694265), indexed in Pubmed: [27013442](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27013442/).
26. Rea D, Nicolini FE, Tulliez M, et al. France Intergroupe des Leucémies Myéloïdes Chroniques. 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/).
27. Okada M, Imagawa J, Tanaka H, et al. DADI Trial Group, Japan. Final 3-year results of the dasatinib discontinuation trial in patients with chronic myeloid leukemia who received dasatinib as a second-line treatment. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2018; 18(5): 353–360.e1, doi: [10.1016/j.cml.2018.03.004](https://doi.org/10.1016/j.cml.2018.03.004), indexed in Pubmed: [29610029](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29610029/).
28. Rousselot P, Etienne G, Coiteux V, et al. Attempt to early discontinue dasatinib first line in chronic phase CML patients in early molecular response and included in the prospective OPTIM-dasatinib trial. *Haematologica*. 2015; 1000: P599.
29. Shah NP, García-Gutiérrez V, Jiménez-Velasco A, et al. Dasatinib discontinuation in patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia and stable deep molecular response: the DASFREE study. *Leuk Lymphoma*. 2019; 61(3): 650–659, doi: [10.1080/10428194.2019.1675879](https://doi.org/10.1080/10428194.2019.1675879), indexed in Pubmed: [31647335](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31647335/).
30. Radich JP, Masszi T, Górméz Casares MT, et al. ENESTfreedom 144-week update. Long-term treatment-free remission (TFR) following frontline nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP). *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2018; 18(1): S226, doi: [10.1016/j.cml.2018.07.099](https://doi.org/10.1016/j.cml.2018.07.099).
31. Ritchie EK, Catchatourian R, Klisovic R, et al. ENESTgoal treatment-free remission study: updated preliminary results and digital polymerase chain reaction analysis in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase who switched from imatinib to nilotinib. *Blood*. 2016; 128(22): 3090–3090, doi: [10.1182/blood.v128.22.3090.3090](https://doi.org/10.1182/blood.v128.22.3090.3090).
32. Hughes TP, Boquimpani C, Takahashi N, et al. ENESTop 192-week results: treatment-free remission (TFR) in patients (pts) with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) after stopping second-line (2L) nilotinib (NIL). *J Clin Oncol*. 2019; 37(15_suppl): 7005–7005, doi: [10.1200/jco.2019.37.15_suppl.7005](https://doi.org/10.1200/jco.2019.37.15_suppl.7005).
33. A Randomized Phase III Study to Assess the Effect of a Longer Duration of Consolidation Treatment With Nilotinib on TFR in CP CML. (ENESTPath). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01743989> (November 11, 2020).
34. Hjorth-Hansen H, Stenke L, Söderlund S, et al. Nordic CML Study Group. Dasatinib induces fast and deep responses in newly diagnosed chronic myeloid leukaemia patients in chronic phase: clinical results from a randomised phase-2 study (NordCML006). *Eur J Haematol*. 2015; 94(3): 243–250, doi: [10.1111/ejh.12423](https://doi.org/10.1111/ejh.12423), indexed in Pubmed: [25082346](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25082346/).
35. Benjamini O, Kantarjian H, Rios MB, et al. Patient-driven discontinuation of tyrosine kinase inhibitors: single institution experience. *Leuk Lymphoma*. 2014; 55(12): 2879–2886, doi: [10.3109/10428194.2013.831092](https://doi.org/10.3109/10428194.2013.831092), indexed in Pubmed: [23927391](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23927391/).
36. Saussele S, Guilhot JG. Duration of deep molecular response has most impact on the success of cessation of tyrosine kinase inhibitor treatment in chronic myeloid leukemia. Results from the EURO-SKI trial. *Blood*. 2017; 130: 313.
37. Chamoun K, Kantarjian H, Rios M, et al. CML Patients Outcome after TKI Discontinuation: A Single Institution Experience in the US. *Blood*. 2016; 128(22): 1923–1923, doi: [10.1182/blood.v128.22.1923.1923](https://doi.org/10.1182/blood.v128.22.1923.1923).