

Ponatinib w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej z obecnością mutacji T315I

Ponatinib in treatment of chronic myeloid leukemia with T315I mutation

Klaudia Cieśluk, Jarosław Piszcz

Klinika Hematologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Przedrukowano z: *Hematologia* 2021

Streszczenie

Przewlekła białaczka szpikowa (PBSz), zaliczana do grupy nowotworów mieloproliferacyjnych, jest chorobą nowotworową, u podłoża której leży charakterystyczna translokacja $t(9;22)(q34;q11)$ i związane z tym powstanie skróconego chromosomu 22. pary, określanego jako chromosom Philadelphia (Ph). Poczynione w ostatnich dwóch dekadach postępy terapeutyczne oraz wprowadzenie do terapii nowych inhibitorów kinazy tyrozynowej (IKT) znacząco poprawiły rokowanie chorych. W niniejszej pracy przedstawiono przypadek pacjenta z rozpoznaną PBSz z obecnością mutacji punktowej T315I, leczonej ponatinibem.

Słowa kluczowe: przewlekła białaczka szpikowa, PBSz, chromosom Philadelphia, mutacja T315I, IKT, ponatinib

Hematologia 2021; 12, supl. A: A7–A11

Abstract

Chronic myeloid leukemia (CML) is a type of myeloproliferative neoplasm associated with a characteristic chromosomal translocation $t(9;22)(q34;q11)$ which causes the formation of the Philadelphia chromosome (Ph). Therapeutic progress made in the last two decades and new-generation tyrosine kinase inhibitors (TKIs) introduction, significantly increased patients' prognosis. We present a case study of a Ph-positive CML patient with a point BCR/ABL1 mutation T315I treated with ponatinib.

Key words: chronic myeloid leukemia, CML, Philadelphia chromosome, T315I mutation, TKIs, ponatinib

Hematologia 2021; 12, supl. A: A7–A11

Wstęp

Przewlekła białaczka szpikowa (PBSz) jest chorobą nowotworową zaliczaną do nowotworów mieloproliferacyjnych, której patomechanizm związany jest z obecnością translokacji $t(9;22)(q34;q11)$. Efektem tej aberracji jest powstanie

skróconego chromosomu 22. pary, określanego jako chromosom Philadelphia (Ph). W wyniku translokacji dochodzi do połączenia genu Abelson (Abl1) z chromosomu 9 z genem BCR znajdującym się na chromosomie 22. Doprowadza to do konstytutywnej produkcji białka BCR-ABL1 posiadającego aktywności kinazy tyrozynowej i promującego

proliferać komórek układu granulocytarnego. Komórki nowotworowe z obecnością genu fuzyjnego BCR-ABL1 są niestabilne genetycznie, co może powodować różną prezentację kliniczną choroby obejmującą fazę przewlekłą, fazę akceleracji oraz najbardziej agresywnie przebiegającą fazę kryzy blastycznej choroby. Progresja oraz oporność na leczenie mogą być determinowane poprzez pojawienie się dodatkowych mutacji w genie BCR-ABL1. Do mutacji determinujących oporność na wszystkie leki z grupy inhibitorów kinaz tyrozynowych (IKT) pierwszej i drugiej generacji należy mutacja T315I [1].

Dzięki poczynionym w ostatnich dwóch dekadach postępom terapeutycznym i nowym IKT większość pacjentów będących w fazie przewlekłej choroby osiąga średnią długość życia zbliżoną do populacji zdrowej. Możliwym staje się również rozważenie odstawienia dotychczas dożywotnej terapii po uzyskaniu stabilnej, głębokiej odpowiedzi molekularnej i utrzymanie remisji wolnej od leczenia (TFR, *treatment-free remission*). W przypadku pojawienia się progresji choroby czy nieosiągnięcia u pacjenta optymalnej odpowiedzi terapeutycznej, ważnym jest określenie obecności punktowych mutacji domeny kinazowej BCR-ABL1 (KD BCR-ABL1), które mogą być przyczyną oporności na leczenie. Do leków z grupy IKT należy ponatynib, który wykazuje swoją skuteczność wobec wszystkich istotnych klinicznie mutacji KD BCR-ABL1. Lek ten ma swoje zastosowanie w trzeciej linii leczenia PBSZ lub przy oporności na drugą generację IKT oraz w każdej linii leczenia u pacjentów ze stwierdzoną mutacją T315I [2].

Opis przypadku

Prezentujemy przypadek pacjenta z rozpoznaną PBSz Ph+ leczonego sekwencyjnie kolejnymi IKT (imatynib, nilotynib, ponatynib) należącymi do wszystkich trzech generacji tej grupy leków.

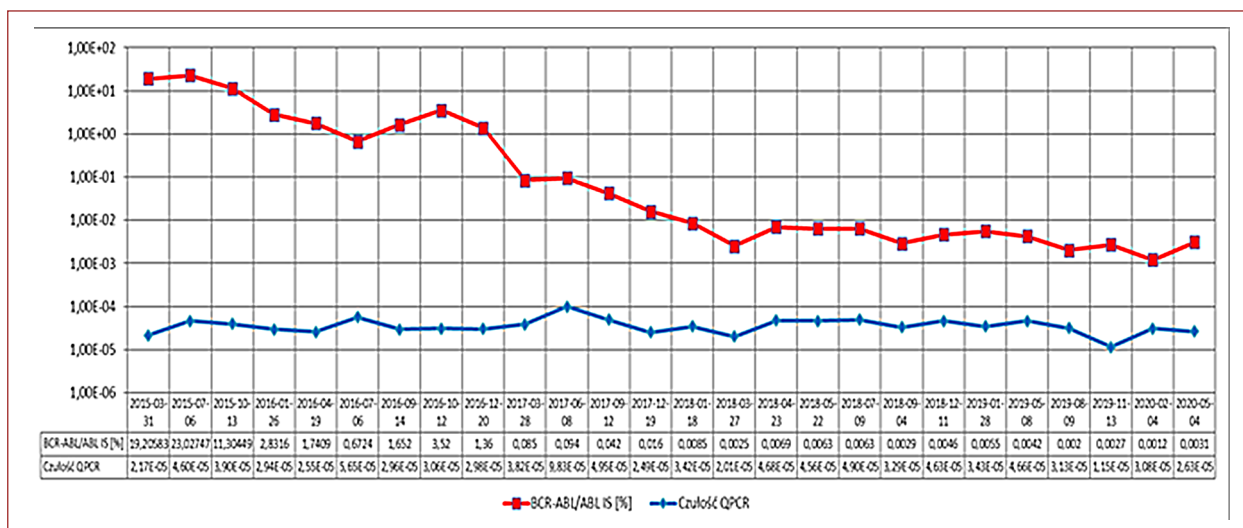
Pacjent mający 64 lata, z wywiadem łuszczycy, został przyjęty w grudniu 2014 roku do Kliniki Hematologii Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Białymstoku z powodu podejrzenia choroby rozrostowej szpiku kostnego. Podmiotowo pacjent nie zgłaszał istotnych hematologicznie dolegliwości, stan ogólny pacjenta dobry, stopień sprawności 0 według skali *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG). W badaniu przedmiotowym z odchyleniem od stanu prawidłowego stwierdzono powiększoną śledzionę wyczuwalną 2 cm poniżej łuku żebrowego. Wyniki badań laboratoryjnych wykazały podwyższoną leukocytozę (80,15 G/l), z przesu-

nięciem w lewo obrazu odsetkowego granulocytów, niewielkiego stopnia niedokrwistość (Hgb 11 g/dl) oraz nadpłytkowość (687 G/l). Materiał uzyskany podczas biopsji szpiku kostnego przekazano do pracowni cytogenetyki w celu wykonania badania cytogenetycznego metodą klasyczną (GTG, *G-bands by trypsin using Giemsa*) oraz fluorescencyjnej hybrydyzacji in situ (FISH, *fluorescent in situ hybridization*). W badanym materiale, we wszystkich metafazach (analizowano 22 metafazy) stwierdzono obecność translokacji pomiędzy pięcioma chromosomami, w wyniku której powstał chromosom Philadelphia — der(22) — i 4 inne chromosomy pochodne:

- der(5), złożony z długiego ramienia chromosomu pary 22. i chromosomu pary 5. od regionu 5p13 do 5qter;
- der(8), złożony z chromosomu pary 8. (od 8pter do 8q24), długiego ramienia chromosomu pary 9. (od 9p13 do 9q34) i długiego ramienia chromosomu pary 10. (od 10q21 do 10qter);
- der(9), powstały z delecji długiego ramienia chromosomu pary od regionu 9q13;
- der(10), złożony z chromosomu pary 10. (od pter do 10q21) i krótkiego ramienia chromosomu pary 5. (od 5p13 do 15pter).

Powyższe aberracje zostały potwierdzone techniką FISH z zastosowaniem sond malujących dla chromosomów pary 8., 9., 20. i 22. Badanie wykonano przy rozdzielczości około 400 prążków przypadających na haploidalny zestaw chromosomów. W badaniu molekularnym metodą RQ-PCR (*real-time quantitative polymerase chain reaction*) wykazano obecność transkryptu BCR-ABL p210 (typ transkryptu b3a2). Rozpoznano PBSZ w fazie przewlekłej.

Z uwagi na znaczną leukocytozę, w czasie oczekiwania na badania cytogenetyczne i molekularne, choremu włączono leczenie cytoredukcyjne z użyciem hydroksykarbamidu w łącznej dawce 2 g na dobę, po którym od dnia 8 stycznia 2015 roku włączono leczenie imatynibem (Glivec, Novartis) w dawce 400 mg dziennie. Leczenie IKT było przez pacjenta dobrze tolerowane. Podczas kolejnych kontrolnych badań obserwowano stopniową poprawę parametrów morfologii krwi, uzyskując ich normalizację po 3 miesiącach przyjmowania imatynibu. Wyniki wykonanego badania cytogenetycznego w 11. miesiącu od rozpoznania choroby wykazały obecność chromosomu Ph w 90% metafaz. Chorego zakwalifikowano do leczenia nilotynibem (Tasigna, Novartis) w dawce 400 mg dwa razy dziennie, który to lek otrzymywał od 3 listopada 2015 roku. Początkowy okres przyjmowania nilotynibu powikłany



Rycina 1. Wynik badań molekularnych metodą RQ-PCR na obecność transkryptu *BCR-ABL* p210; gen referencyjny *ABL*; strzałkami zaznaczono czas włączenia poszczególnych linii terapii inhibitorami kinazy tyrozynowej. Im — imatynib, Ni — nilotynib, Po — ponatynib; RQ-PCR (*real-time quantitative polymerase chain reaction*) — ilościowa reakcja polimerazy w czasie rzeczywistym

Figure 1. Molecular results of the RQ-PCR method for the presence of the BCR-ABL p210 transcript; the referen ABL gene; the arrows indicate the time of starting particular lines of therapy with tyrosine kinase inhibitors

był skórną reakcją uczuleniową w postaci świądu i zaczerwienienia skóry oraz wzrostem ciśnienia w godzinach nocnych do wartości 210/100 mmHg. Przerwano leczenie nilotynibem na okres około 2 tygodni. Po ponownym włączeniu leku w tej samej dawce nie obserwowano już reakcji skórnej oraz wzrostów ciśnienia krwi. W badaniach laboratoryjnych obserwowano trzyliniową cytopenię niewymagającą interwencji medycznej oraz wzrost stężenia bilirubiny — działania niepożądane nie przekraczały stopnia 2. (*grade 2*) według Wspólnej Skali Toksyczności (CTC, *Common Toxicity Criteria*). Ocena transkryptu BCR-ABL1 w badaniu RQ-PCR, wykonana w 3. miesiącu leczenia drugiej linii, wykazała zmniejszenie się ilości transkryptu BCR/ABL1 (2,8% IS; ryc. 1) w trakcie prowadzonego leczenia. Po roku przyjmowania nilotynibu w standardowej dawce pacjent nie osiągnął większej odpowiedzi molekularnej (MMR, *major molecular response*) — z tego powodu wykonano badania na obecność mutacji BCR/ABL1. Stwierdzono obecność mutacji punktowej T315I. Zakończono leczenie nilotynibem i od dnia 2 stycznia 2017 roku rozpoczęto terapię ponatynibem (Iclusig, Incyte) w dawce 45 mg dziennie. W początkowym okresie terapii w badaniach laboratoryjnych obserwowano podwyższone wartości lipazy (stopień 1. wg CTC). Parametry morfologii krwi utrzymywały się w zakresie wartości referencyjnych.

W związku z rozpoznaniem łuszczykowego zapalenia stawów włączono leczenie metotreksatem, uzyskując zmniejszenie dolegliwości stawowych, które to leczenie nie wpłynęło na pojawienie się jakichkolwiek toksyczności hematologicznych i niehematologicznych leczenia. Po około 3 miesiącach terapii ponatynibem osiągnięto MMR. Po roku od rozpoczęcia leczenia inhibitorem trzeciej generacji wartość transkryptu wynosiła 0,0085% [odpowiedź molekularna (MR, *molecular response*) 4,0]. Zmniejszono dawkę IKT do 30 mg dziennie. We wrześniu 2018 roku osiągnięto odpowiedź na poziomie MR 4,5, po kolejnych trzech miesiącach — MR 4,0. Odpowiedź molekularną na poziomie 4,5 osiągnięto ponownie w sierpniu 2019 roku. Ocena stanu pacjenta przeprowadzona w czerwcu 2020 roku nie wykazała istotnych hematologicznych odchyłeń w badaniu podmiotowym i przedmiotowym, tolerancja ponatynibu jest dobra, w badaniu RQ-PCR utrzymuje się odpowiedź molekularna MR 4,5 (ryc. 1). Chory kontynuuje leczenie IKT.

Dyskusja

Stosowanie IKT u pacjentów z PBSz przyczyniło się do znacznego postępu w leczeniu tej grupy chorych. Prezentowany przypadek jest przykładem wykorzystania trzech generacji leków z grupy IKT, ale dopiero zastosowanie ponatynibu pozwoliło

na uzyskanie głębokiej odpowiedzi molekularnej (DMR, *deep molecular response*), dającej szansę na długotrwałą kontrolę choroby.

Wczesne uzyskanie MMR może przekładać się na lepsze wyniki leczenia chorych [3], dlatego też wykonanie badań mutacji genu BCR/ABL1 u prezentowanego pacjenta przed zmianą na drugą generację IKT mogłoby przyczynić się do szybszego wyboru ponatynibu jako skutecznego leku wykazującego aktywność przeciwbiałaczkową i jedyne skutecznego inhibitora u chorych z obecnością mutacji T315I [4].

Leczenie ponatynibem może być związane z występowaniem działań niepożądanych, między innymi zapalenia trzustki [5]. W czasie już ponad 3-letniej terapii ponatynibem u chorego nie występowały istotne klinicznie powikłania wymagające modyfikacji leczenia IKT. Zastosowanie metotretksatu z powodu łuszczykowego zapalenia stawów w trakcie leczenia ponatynibem również nie było powodem wystąpienia toksyczności leków. Podsumowując, według rekomendacji Europejskiej Sieci Białaczkowej (*European LeukemiaNet*) z 2020 roku

ponatynib jako jedyny lek z grupy dostępnych IKT wykazuje aktywność kliniczną w przypadku stwierdzenia mutacji T315I, zatem jest rekomendowany w dowolnej linii leczenia, gdy tylko taka mutacja zostanie potwierdzona.

Piśmiennictwo

1. Hehlmann R, Hochhaus A, Baccarani M. Chronic myeloid leukaemia. *The Lancet*. 2007; 370(9584): 342–350, doi: 10.1016/s0140-6736(07)61165-9.
2. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al. European Leukemia-Net 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukaemia. *Leukemia*. 2020; 34(4): 966–984, doi: 10.1038/s41375-020-0776-2, indexed in Pubmed: 32127639.
3. Harrington P, Kizilers A, de Lavallade H. The Role of Early Molecular Response in the Management of Chronic Phase CML. *Curr Hematol Malig Rep*. 2017; 12(2): 79–84, doi: 10.1007/s11899-017-0375-0, indexed in Pubmed: 28405921.
4. Molica M, Scalzulli E, Colafigli G, et al. Insights into the optimal use of ponatinib in patients with chronic phase chronic myeloid leukaemia. *Ther Adv Hematol*. 2019; 10: 2040620719826444, doi: 10.1177/2040620719826444, indexed in Pubmed: 30854182.
5. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product>.

Komentarz

Ponatinib, silny inhibitor kinazy tyrozynowej (IKT) BCR-ABL trzeciej generacji ma zdolność przyłączania się z wysokim powinowactwem zarówno do dzikiej, jak i zmutowanej cząsteczki kinazy BCR-ABL. Dzięki tworzeniu wiązań van der Waalsa z izoleucyną w pozycji 315 ponatynib ma zdolność hamowania kinazy BCR-ABL z mutacją T315I. W badaniach *in vitro* wykazano, że IC50 ponatynibu dla niezmutowanej kinazy wynosi 0,37 nmol/l, a dla kinazy BCR-ABL z mutacją T315I — 2,0 nmol/l. Aktualnie ponatynib jest jedynym IKT zarejestrowanym przez Agencję Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) i Europejską Agencję Leków (EMA, *European Medicines Agency*) do leczenia pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową (PBSz), z obecną mutacją T315I.

Opisany przypadek dotyczy pacjenta z PBSz w fazie przewlekłej, u którego stwierdzono oporność na terapię imatynibem, a następnie nilotynibem (wskutek obecność mutacji T315I). Jak słusznie zauważyli autorzy artykułu, badanie mutacji należało wykonać w chwili stwierdzenia oporności na imatynib. Już wówczas prawdopodobną przyczyną niepowodzenia terapii była obecność mutacji T315I. Zastosowanie nilotynibu spowodowało jedynie

krótkotrwałe obniżenie poziomu transkrypty BCR-ABL. Dopiero włączenie ponatynibu pozwoliło na uzyskanie całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej (CCyR, *complete cytogenetic response*), a następnie głębokiej odpowiedzi molekularnej (DMR, *deep molecular response*).

Badanie PACE (*ponatinib Ph + ALL and CML evaluation*) objęło 449 pacjentów opornych lub nietolerujących wcześniej stosowanych IKT, w tym 64 pacjentów w fazie przewlekłej PBSz z obecnością mutacji T315I. W tej grupie 72% chorych osiągnęło większą odpowiedź cytogenetyczną (MCyR, *major cytogenetic response*), a 70% — CCyR. Odpowiednio 58%, 45% i 38% pacjentów osiągnęło większą odpowiedź molekularną (MMR, *major molecular response*), odpowiedź molekularną (MR, *molecular response*) 4 i MR 4,5. Co więcej, odpowiedzi były trwałe, po 5 latach obserwacji MCyR utrzymywała się u 85% chorych, a MMR u 60%. Czas wolny od progresji (PFS, *progression-free survival*) po 5-letniej obserwacji wyniósł 50%, a całkowity czas przeżycia (OS, *overall survival*) — 66%.

U opisanego pacjenta ponatynib był bardzo dobrze tolerowany, ale zgodnie z zaleceniami po

osiągnięciu optymalnej odpowiedzi na leczenie dawkę leku zmniejszono, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia odległych działań niepożądanych, przede wszystkim ze strony układu sercowo-naczyniowego. Ze względu na optymalną odpowiedź i dobrą tolerancję leczenia u pacjenta nie rozważano kwalifikacji do allogenicznej transplantacji komórek krwiotwórczych (allo-HSCT). W retrospektywnej analizie przeprowadzonej przez Nicolini

i wsp. (Cancer 2017), porównującej skuteczność terapii ponatynibem (pacjenci w badaniu PACE) i allo-HSCT wykazano, że pacjenci w fazie przewlekłej PBSz leczeni inhibitorem mają istotnie dłuższy OS w porównaniu z chorymi poddanymi allo-HSCT (24-miesięczny OS: 84% vs. 60,5%, $p = 0,004$). Trzeba jednak podkreślić retrospektywny charakter badania i brak terapii ponatynibem u chorych w grupie allo-HSCT.

dr hab. n. med. Joanna Góra-Tybor, prof. UMED
Klinika Hematologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi