



Original Article

Treatment of chronic myeloid leukemia: outcome of the tyrosine kinase inhibitors.

Kefi Salma^{1,3*}, Ben Lakhal Raihane^{1,3}, Bchir Manel^{1,3}, Jabr Dorra^{1,3}, Ben Neji Hend^{1,3}, Berred Emna^{1,3}, Mansouri Raoudha^{1,3}, Achour Mariem^{1,3}, Ben Abdennebi Yosr^{1,3}, Kacem Karima^{1,3}, Menif Samia^{2,3}, Aissaoui Lamia^{1,3}, Meddeb Balkis^{1,3}.

1: Department of clinical hematology
Aziza Othmana Hospital Tunis Tunisia

2: Department of hematology Pasteur
institute Tunis Tunisia

3: College of medicine Tunis Tunisia

*Corresponding author

Correspondence to:

Kefi_salma@yahoo.fr

Publication data:

Submitted: September 26,2018

Accepted: December 15 ,2018

Available Online: April 7 ,2019

This article was subject to full peer-review.

Résumé:

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une néoplasie myéloproliférative éligible à un traitement ciblé par inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK). Nous rapportons dans ce travail les résultats thérapeutiques de 173 patients traités pour une LMC au service d'hématologie de l'hôpital Aziz Othmana Tunis Tunisie. Le traitement de première ligne par l'Imatinib, ITK de première génération a permis l'obtention d'une réponse hématologique complète à 3 mois, une réponse cytogénétique complète, une réponse moléculaire majeure et une réponse moléculaire > 4 log chez respectivement 95%, 70%, 64% et 40% des cas. Le passage à un ITK de deuxième génération a été indiqué chez 40% des patients et a permis l'amélioration des réponses. La survie globale (SG) et la survie sans progression (SSP) à 5 ans étaient respectivement de 90 et 91%. Nos résultats thérapeutiques, comparables à ceux de la littérature, semblent être très encourageants.

Mots clés : Leucémie myéloïde chronique, transcrit bcr-abl, inhibiteur de la tyrosine kinase.

Abstract:

The chronic myeloid leukemia (CML) is a myeloproliferative neoplasm eligible for targeted therapy with tyrosine kinase inhibitors (TKI). We report in our study the therapeutic outcomes of 173 patients treated for CML in the department of hematology in Aziza Othmana hospital Tunis Tunisia. The front line treatment with Imatinib a first generation TKI has achieved a complete hematological response, a complete cytogenetical response, a major molecular response and a molecular response >4 log in respectively, 95%, 70%, 64% and 40% of patients. The switch to a second generation TKI was indicated in 40% of the patients and has improved the outcomes. The 5-year overall survival (OS) and progression free survival (PFS) were respectively 90 and 91%. Our outcomes are comparable to the reported data and seems to be very encouraging.

Key words: Chronic myeloid leukemia, bcr-abl transcript, tyrosine kinase inhibitor.

Introduction :

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une hémopathie maligne rare faisant partie des néoplasies myéloprolifératives. Elle est caractérisée par une prolifération clonale non contrôlée des progéniteurs hématopoïétiques. La leucémie myéloïde chronique est la première hémopathie associée à une anomalie cytogénétique acquise : la translocation (9 ;22) et son équivalent moléculaire bcr-abl. L'avènement depuis l'année 2000 du traitement moléculaire ciblé par les inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) a permis d'améliorer spectaculairement le pronostic de cette hémopathie [1].

Le but de notre travail est d'étudier les résultats thérapeutiques des patients atteints de LMC traités par ITK de première intention.

Patients et méthodes :

Nous avons inclus dans notre étude les patients atteints de LMC suivis et traités dans le service d'hématologie de l'hôpital Aziza Othmana de Tunis entre Janvier 2002 et Décembre 2014. Le diagnostic positif est confirmé par le caryotype médullaire montrant la présence du chromosome Philadelphie et la biologie moléculaire sur un prélèvement médullaire ou sanguin par technique RT-PCR mettant en évidence le transcrit bcr-abl. Ces deux examens sont réalisés respectivement aux services de cytogénétique et d'hématologie biologique de l'Institut Pasteur de Tunis. La phase de la maladie au diagnostic est classée en chronique, accélérée ou blastique selon les critères de l'European Leukemia Net [1,2].

Les patients diagnostiqués d'emblée en phase blastique ont été exclus de notre étude. La première ligne thérapeutique était l'Imatinib à la dose journalière de 400 mg en phase chronique et 600 mg en phase accélérée. Les patients ont bénéficié d'un suivi clinique et biologique rapprochés afin d'évaluer la réponse et détecter précocement les effets indésirables. Le monitoring hématologique, cytogénétique et moléculaire ainsi que les définitions des réponses hématologiques, cytogénétiques et moléculaires répondent aux recommandations de l'ELN 2009[2] pour les patients traités de 2002 à 2012 et de l'ELN 2013[3] pour ceux traités de 2013 à 2014.

Le traitement de deuxième ligne repose sur l'un des deux ITK de deuxième génération le Dasatinib ou le Nilotinib. La survie globale (SG) est définie par la période en mois entre la date du diagnostic et la date des dernières nouvelles. La survie sans événements (SSE) est la période en mois entre la date du début du traitement et la date de l'évènement pouvant être un décès, une rechute hématologique, cytogénétique ou moléculaire ou une progression en phase accélérée ou blastique. La survie sans progression (SSP) est la période en mois entre la date du début du traitement et la date de la progression. Les données ont été analysées à l'aide du logiciel SPSS 19.0. Les courbes de SG, SSE et SSP ont été réalisées selon la méthode Kaplan Meier. Une analyse uni et multivariée de la survie en fonction de différents facteurs pronostiques était réalisée. Une signification est retenue pour $p < 0.05$.

Résultats :

Nous avons colligé 173 cas de LMC entre 2002 et 2014. L'âge médian de la population était de 45 ans (3-78 ans). Une légère prédominance masculine a été notée avec un sex-ratio de 1.3. Au diagnostic 91% de nos patients étaient en phase chronique et 9 % en phase accélérée. Le score pronostique de Sokal était élevé chez 50% des patients. L'Imatinib a permis l'obtention d'une réponse hématologique complète (RHC) à 3 mois chez 95% des patients. Une réponse cytogénétique complète (RCyC) a été obtenue chez 70% des patients avec un délai médian de 6 mois (3-42). Une réponse moléculaire majeure (RMM) a été obtenue chez 64% des patients avec un délai médian de 18 mois (3-72). 40% des patients ont atteint une réponse moléculaire (RM) > 4 log avec un délai médian de 30 mois (6-100). Un passage à un traitement par un ITK de 2ème génération a été effectué chez 40% des patients. Les indications principales étaient l'échec à l'imatinib (53%), la rechute (11%) et la réponse sub-optimale (10%) sous traitement de première ligne. Le traitement de deuxième ligne a permis l'obtention d'une RMM et d'une RM > 4 log dans respectivement 52 % et 29% des cas.

Treatment of chronic myeloid leukemia: outcome of the tyrosine kinase inhibitors.

Entre 2013 et 2014, une évaluation moléculaire précoce selon les critères de l'ELN 2013 a été réalisée chez 20 patients parmi 24 diagnostiqués et traités au cours de cette période. Un ratio bcr-abl $\leq 10\%$ à 3 mois a été noté chez 60% des patients (12/20). Parmi les 8 patients ayant gardé un ratio $> 10\%$, 7 patients ont eu un traitement par ITK de deuxième génération à 3 mois. La survenue d'effets indésirables au traitement par ITK a été notée chez 41% des patients dont 40% d'ordre hématologique et 60% extra-hématologique dominés par l'atteinte digestive. Tous les effets indésirables étaient sans gravité majeure et étaient réversibles à l'arrêt transitoire de l'Imatinib ou au passage à un autre ITK. La toxicité a nécessité le changement du traitement chez 5 patients parmi toute la série. Nous avons eu recours à l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez 4 patients de notre série. L'indication de l'allogreffe était la progression en phase avancée chez 3 patients et l'échec des 3 ITK en rapport avec la présence de la mutation T315I chez 1 patient.

La SG à 5 ans de notre population était de 90% (figure 1). La phase de la maladie au diagnostic ($p=0.001$), l'obtention d'une RCyC à 12 mois ($p=0.002$) (figure 2) et la réponse ELN ($p=0.002$) avaient un impact significatif sur la SG.

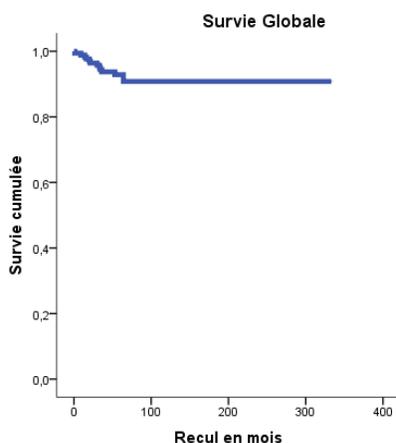


Figure 1: La Survie globale

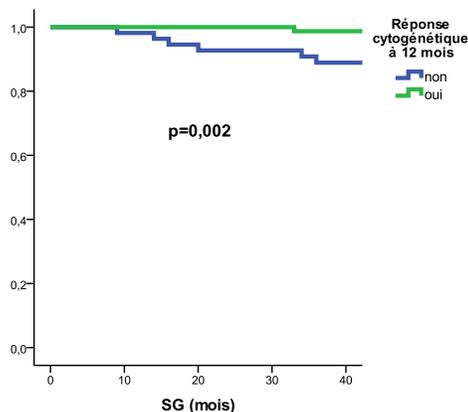


Figure 2 : Impact de la RCyC à 12 mois sur la SG

La SSE à 5 ans était de 76% (figure 3). Les facteurs prédictifs significatifs en termes de SSE étaient la RCyC à 6 mois ($p=0.006$) (figure 4) et à 12 mois ($p=0.002$) (figure 5) ainsi que la RMM à 12 mois ($p=0.032$) et à 18 mois ($p=0.04$) et la réponse ELN ($p=0.001$).

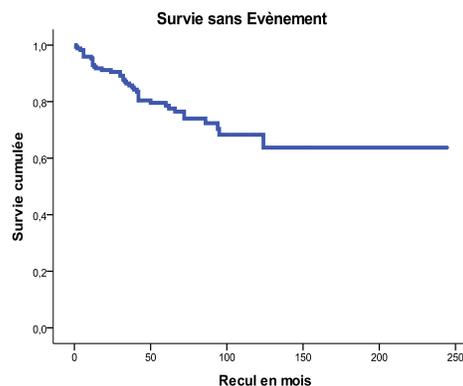


Figure 3 : Survie sans événement

La SSP à 5 ans était de 91% (figure 6). Cette dernière était significativement influencée par la phase de la maladie au diagnostic ($p=0.000$), la RCyC à 6 mois ($p=0.03$) et à 12 mois ($p=0.002$) et la réponse ELN ($p=0.002$).

Treatment of chronic myeloid leukemia: outcome of the tyrosine kinase inhibitors.

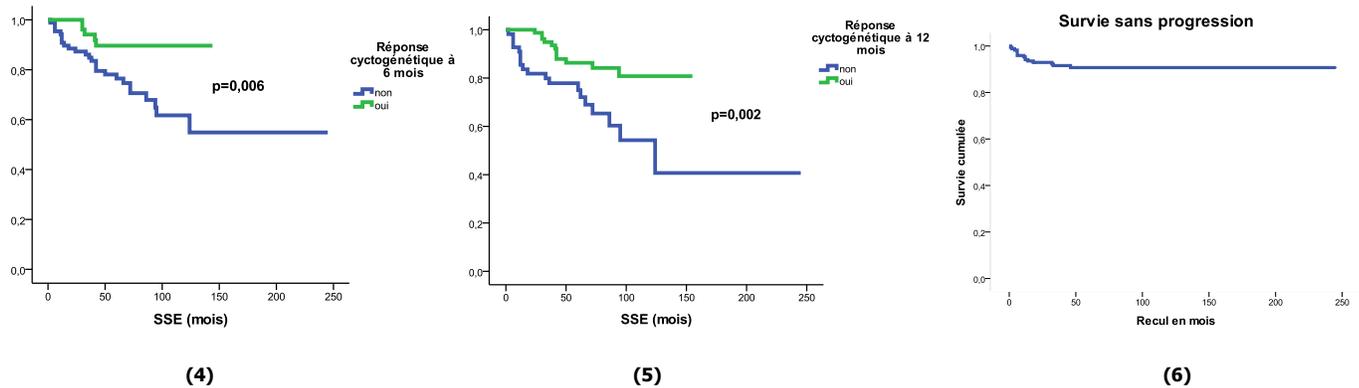


Figure 4 : Impact de la RCyC 6 mois sur la SSE

Figure 5 : Impact de la RCyC 12 mois sur la SSE

Figure 6 : Survie sans progression

Discussion :

La LMC représente 15% de toutes les leucémies [4,5]. L'âge médian au diagnostic rapporté dans la littérature est de 65 ans [6]. Notre population est relativement plus jeune avec un âge médian de 45 ans. Nous n'avons pas retrouvé de facteurs de risque potentiels chez nos patients expliquant l'âge jeune au diagnostic. La prédominance masculine retrouvée dans notre série concorde avec la littérature [7]. Comme dans notre population, plus de 90% des cas de LMC sont diagnostiqués en phase chronique [8]. L'imatinib 400 mg a reçu l'AMM dans le traitement de la LMC en phase chronique en 2002 suite à la publication de l'étude internationale randomisée IRIS [9]. Nous avons commencé à l'utiliser en Tunisie dans cette indication la même année. L'étude IRIS a porté sur 1106 cas de LMC nouvellement diagnostiqués, en phase chronique de la LMC. Cette étude a comparé les résultats de l'Imatinib 400 mg par jour par rapport à l'association Interféron α et Cytarabine faible dose. Les résultats ont conclu à la supériorité de l'Imatinib en termes de RHC, RCyC et RMM. Nos résultats avec l'Imatinib sont très satisfaisants et rejoignent ceux rapportés dans la littérature [9-11]. Pour les patients résistants ou intolérants à l'Imatinib, un passage à un ITK de deuxième génération est indiqué. Ces

ITK sont plus puissants et permettent une réponse plus précoce et plus profonde que l'Imatinib. Dans notre série, les résultats thérapeutiques obtenus avec les ITK 2 rejoignent ceux rapportés dans la littérature [12-16]. Les études ont montré que les patients qui présentaient un taux de bcr-abl à 3 mois $\leq 10\%$ avaient une meilleure SG et SSP [17]. Cependant pour un taux de bcr-abl à 3 mois $>10\%$, l'indication d'un switch précoce à un ITK2 à 3 mois ou l'attente de la réponse à 6 mois n'est pas encore bien établie. Comparativement avec la majorité des drogues utilisées dans le traitement des néoplasies, les ITK sont relativement bien tolérés. La toxicité de l'Imatinib était observée dans 41% de nos cas sans morbidité majeure. Ceci est compatible avec la littérature [18]. Avec l'avènement des ITK, la survie des patients traités pour une LMC rejoint actuellement celle de la population générale [19]. On parle même de possibilité de « guérison » et d'arrêt du traitement. L'étude STIM (2010) ayant inclus 100 patients traités par Imatinib pendant plus de 5ans avec une réponse moléculaire >5 log maintenue pendant au moins 2 ans. 40% des patients ont maintenu une réponse moléculaire complète à 1 an d'arrêt du traitement.

Treatment of chronic myeloid leukemia: outcome of the tyrosine kinase inhibitors.

Chez les 60% des patients ayant rechuté, la réintroduction de l'Imatinib a permis de nouveau une réponse moléculaire complète [20]. Depuis, plusieurs autres études ont évalué l'arrêt des ITK [21-25]. Dans notre pratique, l'arrêt des ITK chez les patients répondant aux critères de l'étude STIM est en cours d'évaluation.

Conclusions :

La leucémie myéloïde chronique, autrefois fatale a vu son pronostic basculer grâce à l'avènement d'un traitement ciblé par ITK. L'Imatinib reste le traitement standard de la LMC. La cytogénétique et la biologie moléculaire permettent un suivi précis et efficace de la réponse au traitement. Les ITK de deuxième génération améliorent les résultats des patients résistants à l'Imatinib sauf pour la mutation T315i qui nécessite soit un ITK de 3ème génération le Ponatinib ou la greffe de cellules souches hématopoïétiques. Le monitoring rapproché de la réponse et la détection précoce de la toxicité du traitement sont les seuls garants d'une survie sans événement d'excellente qualité. Nos résultats thérapeutiques sont très encourageants et rejoignent ceux de la littérature.

Conflict of interest: none

References:

- [1]Baccarani M, Saglio G, Goldman J, Hochhaus A, Simonsson B, Appelbaum F et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European Leukemia Net. *Blood*.2006; 108(6):1809-20.
- [2]Baccarani M, Cortes J, Pane F, Niederwieser D, Saglio G, Apperley J et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European Leukemia Net. *J Clin Oncol*.2009; 27(35): 6041-51.
- [3]Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S Et al. European Leukemia Net recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: *Blood*.2013; 122(6): 872-84.
- [4]Sokal JE, Cox FB, Baccarani M. Prognostic discrimination in good-risk chronic granulocytic leukemia. *Blood*.1984 ;63 :789-99.
- [5]Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, O'Brien S, Kurzrock R, Kantarjian MH. The biology of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*.1999; 341(3): 164-72.
- [6]Hehlmann R, A. Hocchhaus A, Baccarani M. Epidemiology of chronic myeloid leukaemia. *Lancet*.2007; 370: 342-50.
- [7]Rohrbacher M, Hasford J. Epidemiology of chronic myeloid leukaemia. *Best Pract Res Clin Haemato*.2009; 22:295-302.
- [8]Höglund M, Sandin F, Hellström K, Björemann M, Björkholm M, Brune M, et al. Tyrosine kinase inhibitor usage, treatment outcome, and prognostic scores in CML: report from the population-based Swedish CML registry. *Blood*.2013; 122(7): 1284-92.
- [9]O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*.2003; 348(11): 994-1004.
- [10]Jabbour E, Kantarjian HM, Saglio G, Steegmann JL, Shah NP, Boqué C et al. Early response with dasatinib or imatinib in chronic myeloid leukemia: 3-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood*.2014;123: 494-500.
- [11]Hughes TP, Saglio G, Kantarjian HM, Guilhot F, Niederwieser D, Rostiet G al (2014). Early molecular response predicts outcomes in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with front line nilotinib or imatinib. *Blood*.2014; 123:1353-60.
- [12]Cornelison M, Kantarjian H, Cortes J, Jabbour E. Outcome of treatment of CML with 2nd generation tyrosine kinase inhibitors after Imatinib failure. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*.2011;11(1): S101-S110.
- [13]Shah NP, Guilhot F, Cortes JE, Schiffer CA, Coutre P, TH. Brümmendorf TH, et al. Long-term outcome with dasatinib after Imatinib failure in chronic-phase chronic myeloid leukemia: follow-up of a phase 3 study. *Blood*.2014; 123(15): 2317-24.
- [14]Okada M, Satake A, Kaida K, Taniguchi K, Yoshihara S, Ikegame I et al (2011). Successful treatment with Nilotinib after Imatinib failure in a CML patient with a four-way Ph chromosome translocation and point mutations in BCR/ABL gene. *Int J Hematol*.2011; 93(2): 243-6.

Treatment of chronic myeloid leukemia: outcome of the tyrosine kinase inhibitors.

- [15]Kantarjian HM, Giles FJ, Bhalla KN, Pinilla-Ibarz J, Larson RA, Gattermann N et al. Nilotinib is effective in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after Imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results. *Blood*.2011 ; 117 :1141-5.
- [16]Giles FJ, Le Coutre PD, Pinilla-Ibarz J, Larson RA, Gattermann N, Ottmann OG et al (2013). 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): 107-12.
- [17]Marin D, Ibrahim AR, Lucas C, Gerrard G, Wang L, Szydlo RM, et al. Assessment of BCR-ABL1 transcript levels at 3 months is the only requirement for predicting outcome for patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *J Clin Oncol*.2012; 30: 232-8.
- [18]Mughal TI, Schrieber A. Principal long-term adverse effects of imatinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Biologics*.2010; 4: 315-23.
- [19]Bower H, Björkholm M, Dickman PW, Höglund M, Lambert PC, Andersson TM. Life expectancy of patients with chronic myeloid leukemia approaches the life expectancy of the general population. *J Clin Oncol*.2016 ; 34(24): 2851-57.
- [20]Mahon FX, Réa D, Guilhot J, Guilhot F, Huguët F, Nicolini F, et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol*.2010; 11(11): 1029-35.
- [21]Yhim HY, Lee NR, Song EK, Yim CY, Jeon SY, Lee B, et al. Long-term outcomes after Imatinib Mesylate discontinuation in chronic myeloid leukemia patients with undetectable minimal residual disease. *Acta Haematol*.2016 ; 135(3): 133-9.
- [22]Mahon FX, Nicolini FE, Noël MP, Escoffre M, Charbonnier A, Rea D, et al. Preliminary report of the STIM2 study: A multicenter stop Imatinib trial for chronic phase chronic myeloid leukemia De Novo patients on Imatinib. *Blood*.2013;122(21): 654.
- [23] Ross DM, Branford S, Seymour JF, Schwarer AP, Arthur C, Yeung DT, 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): 515-22.
- [24]Mahon FX, Richter J, Guilhot J, Muller MC, Dietz C, Porkka K, et al. Interim analysis of a Pan European Stop Tyrosine Kinase Inhibitor Trial in chronic myeloid leukemia: The EURO-SKI study. *Blood*.2014, 124 :151.
- [25]Rea D, Nicolini FE, Tulliez M, Rousselot P, Guilhot F, Gardembas M, et al. Dasatinib or Nilotinib Discontinuation in chronic phase (CP)-chronic myeloid leukemia (CML) patients (pts) with durably undetectable BCR-ABL transcripts: interim analysis of the STOP 2G-TKI study with a minimum follow-up of 12 Months – on Behalf of the French CML Group. *Blood*.2014; 124:811.