

# Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania nilotynibu w leczeniu chorego na przewlekłą białaczkę szpikową ze współistniejącą cukrzycą typu 2

## Efficacy and safety of nilotinib in the treatment of chronic myelogenous leukemia coexisting with type 2 diabetes

Katarzyna Kotwica-Mojzych<sup>1, 2</sup>, Mariusz Mojzych<sup>3</sup>, Barbara Jodłowska-Jędrych<sup>1</sup>, Marek Hus<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Zakład Histologii i Embriologii z Pracownią Cytologii Doświadczalnej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>2</sup>Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>3</sup>Instytut Chemii, Uniwersytet Przyrodniczo-Humanistyczny, Siedlce

### Streszczenie

*Przewlekła białaczka szpikowa (CML) jest nowotworem mieloproliferacyjnym powstałym wskutek mutacji w obrębie pluripotencjalnej macierzystej komórki szpiku kostnego, której cytogenetycznym wyznacznikiem jest obecność t(9;22)(q34;q11). „Złotym standardem” w leczeniu tej jednostki chorobowej są inhibitory kinaz tyrozynowych (TKI) stosowane od prawie dwóch dekad. Istotnym problemem w wyborze TKI u pacjentów z CML są choroby współistniejące. Dlatego na podstawie wyników dotychczas przeprowadzonych wielośrodkowych badań klinicznych ustalono ścisłe kryteria włączenia i wyłączenia TKI stosowanego w leczeniu chorych na CML.*

**Słowa kluczowe:** przewlekła białaczka szpikowa, inhibitory kinaz tyrozynowych, cukrzyca

*Hematologia 2017; 8, supl. B: B11–B14*

### Abstract

*Chronic myelogenous leukemia (CML) is a myeloproliferative neoplasm that originates from the mutation within pluripotent hematopoietic stem cell of the bone marrow. Its cytogenetic hallmark is t(9;22)(q34;q11). „The gold standard” of treatment for CML are tyrosine kinase inhibitors (TKI) which are successfully used for almost two decades. However, the presence of comorbidities of patients with CML may seriously affect the choice of a specific TKI. Therefore, according to the guidelines based on the results of multicenter clinical trials there are strict inclusion and exclusion criteria for each TKI.*

**Key words:** chronic myeloid leukemia, tyrosine kinase inhibitors, diabetes mellitus

*Hematologia 2017; 8, supl. B: B11–B14*

### Wprowadzenie

Obecność nieprawidłowej translokacji t(9;22)(q34;q11) w przewlekłej białaczce szpikowej (CML,

chronic myelogenous leukemia) odpowiada za powstanie transkryptu *BCR-ABL1* kodującego białko o aktywności kinazy tyrozynowej [1, 2]. Przełomem w leczeniu CML okazały się inhibitory kinaz

**Adres do korespondencji:** Katarzyna Kotwica-Mojzych, Katedra i Zakład Histologii i Embriologii z Pracownią Cytologii Doświadczalnej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Radziwiłłowska 11, 20–080 Lublin, tel. 81 528 84 04, e-mail: k.kotwica@hotmail.com

tyrozynowych (TKI, *tyrosine kinase inhibitors*), spośród których zastosowanie w terapii znalazły imatynib, nilotynib, dazatynib, bozutynib i ponatynib [3, 4].

Trwa poszukiwanie nowych związków o zdolności hamowania kinaz tyrozynowych. Spośród wielu badanych związków w ostatnim czasie na uwagę zasługują sulfonamidowe pochodne układu pirazolo[4,3,e][1,2,4]triazyny [5], które we wstępnych badaniach *in vitro* wykazały zdolność hamowania kinazy tyrozynowej BCR-ABL1 w mikromolarnym zakresie stężeń [5].

W Polsce u chorych na CML w pierwszej linii leczenia nadal standardem pozostaje imatynib, natomiast w drugiej linii leczenia stosuje się tak zwane TKI II generacji — nilotynib i dazatynib. Na wybór określonego inhibitora II generacji szczególnie wpływają współistniejące choroby układu krążenia i wybrane zaburzenia metaboliczne [6–9]. W niniejszej pracy przedstawiono przypadek pacjentki chorej na CML w fazie przewlekłej ze współistniejącymi chorobami, między innymi cukrzycą typu 2 oraz niewydolnością serca, u której w drugiej linii leczenia zastosowano nilotynib. Lek podawany w dawce standardowej okazał się dobrze tolerowany przez chorą, co doprowadziło do szybkiego uzyskania trwałej i głębokiej odpowiedzi molekularnej.

### Opis przypadku

Pacjentka w wieku 70 lat została przyjęta w grudniu 2014 roku do kliniki hematologii i transplantacji szpiku z powodu wysokiej leukocytozy (liczba leukocytów [WBC, *white blood count*] 254 G/l), umiarkowanej niedokrwistości normocytowej (hemoglobina [Hb] 9,5 g/dl; wskaźnik średniej objętości krwinki czerwonej [MCV, *mean corpuscular volume*] 89,1 fl) oraz hepatosplenomegalii. W badaniu fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, *fluorescence in situ hybridization*) wykazano obecność t(9;22)(q34;q11) w 86% jąder interfazowych. Stwierdzono, że pacjentka znajduje się w grupie niskiego ryzyka niepomyślnego przebiegu choroby według wskaźników EUTOS i Hasforda oraz w grupie wysokiego ryzyka według wskaźnika Sokala. Ponadto ustalono, że chora w chwili rozpoznania była obciążona licznymi chorobami współistniejącymi, takimi jak wole guzowate nietoksyczne z modelowaniem i zwężeniem tchawicy, cukrzyca typu 2 (nieleczona farmakologicznie), nadciśnienie tętnicze, przewlekła niewydolność serca w klasie II/III według *New York Heart Association* (NYHA). Występował u niej także niedobór żelaza.

W pierwszej linii leczenia u chorej zastosowano imatynib w dawce 400 mg/dobę. Nie obserwowano

działań niepożądanych związanych z leczeniem. W 3. miesiącu leczenia uzyskano całkowitą remisję hematologiczną, po 10 miesiącach zaś redukcję liczby kopii transkryptu *BCR-ABL1* do 2,86% (nadir). W 14. miesiącu leczenia zaobserwowano wzrost liczby kopii transkryptu *BCR-ABL1* do 6,76%, a następnie utratę odpowiedzi hematologicznej. W wykonanych badaniach dodatkowych stwierdzono obecność mutacji M351T w domenie kinazowej transkryptu *BCR-ABL1*, a w ocenie histopatologicznej szpiku kostnego — występowanie hipolobularnych megakariocytów przy prawidłowym układzie włókien siateczki.

W drugiej linii leczenia zastosowano nilotynib w dawce 800 mg/dobę. Nie odnotowano działań niepożądanych związanych z leczeniem, w tym zwłaszcza nie zaszła konieczność modyfikacji dotychczasowego postępowania przeciwcukrzycowego. W 13. miesiącu leczenia nilotynibem chora osiągnęła większą odpowiedź molekularną, a w 17. miesiącu liczba transkryptu *BCR-ABL1* zmniejszyła się o jeden logarytm, osiągając wartość 0,004% (MR4,0). Mimo uzupełnienia niedoboru żelaza u chorej w trakcie trwania leczenia pierwszej i drugiej linii obserwowano stale utrzymującą się niedokrwistość. W badaniu ultrasonograficznym (USG) jamy brzusznej wykazano niewielką splenomegalię. Na podstawie wyniku kolejnego badania histopatologicznego szpiku kostnego nie stwierdzono współistnienia innego nowotworu hematologicznego ani cech toksyczności hematologicznej związanej ze stosowaniem nilotynibu.

### Dyskusja

U chorych na CML wymagających zmiany TKI w pierwszej kolejności istotne jest zwrócenie uwagi na występowanie chorób współistniejących. Szczególnie istotne są choroby układu krążenia, wybrane zaburzenia metaboliczne oraz spodziewana toksyczność hematologiczna [6–9].

Stwierdzono, że mutacja M351T w domenie kinazowej BCR-ABL1 u chorych na CML częściej występuje u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka według wskaźnika Sokala [10]. Obecność tej mutacji pozwala na zastosowanie obu, zarejestrowanych obecnie w Polsce, TKI używanych w leczeniu drugiej linii [11]. Dazatynib jest silnym TKI, którego stosowanie wiąże się z większym odsetkiem występowania toksyczności hematologicznej [6, 12]. W badaniu histopatologicznym szpiku kostnego, wykonanym przed rozpoczęciem leczenia inhibitorami II generacji, stwierdzono obecność hipolobularnych megakariocytów, co rozpoznaje się

jako cechę dysplazji i jedno z możliwych powikłań po leczeniu imatynibem [13]. Jednak u opisywanej pacjentki stwierdzono także współistnienie cukrzycy typu 2 niewymagającej stosowania leczenia. U pacjentów z CML i niekontrolowaną cukrzycą nie zaleca się stosowania nilotinibu [14, 15]. Ponadto istnieją doniesienia, w których wykazano, że zastosowanie nilotinibu u pojedynczych pacjentów z CML i chorych na cukrzycę może doprowadzić do obniżenia stężenia endogennej insuliny, co wiąże się z ryzykiem dalszego wzrostu glikemii, która u opisywanej chorej mogłaby wymagać zastosowania leczenia hipoglikemizującego oraz monitorowania w kierunku rozwoju ewentualnych powikłań narządowych [16]. Jednocześnie wyniki III fazy wielośrodkowego badania ENESTnd, służącego ocenie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania nilotinibu w pierwszej linii leczenia w grupie pacjentów z CML i chorych na współistniejącą cukrzycę typu 2, nie dowiodły istotnych zmian w profilu glikemii u tych pacjentów, wzrostu hemoglobiny glikowanej (HbA<sub>1c</sub>) i przyrostu masy ciała [8]. Podobnie zalecone na stałe kontrolne oceny profilu dobowego glikemii u opisywanej pacjentki nie wykazały istotnych odchyłań w trakcie leczenia zarówno imatynibem, jak i nilotinibem. Nie odnotowano także wzrostu stężenia HbA<sub>1c</sub>, przyrostu masy ciała ani rozwoju powikłań narządowych związanych z cukrzycą w trakcie leczenia nilotinibem.

Opisywany przypadek potwierdza możliwość stosowania nilotinibu u chorych na CML ze współistniejącą cukrzycą, przy zachowaniu odpowiednich środków ostrożności.

## Piśmiennictwo

- Petzer AL, Gonsilius E. Hematopoietic stem cells in chronic myeloid leukemia. *Arch Med Res*. 2003; 34(6): 496–506, doi: [10.1016/j.arcmed.2003.09.005](https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2003.09.005), indexed in Pubmed: [14734089](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14734089/).
- Chereda B, Melo JV. Natural course and biology of CML. *Ann Hematol*. 2015; 94(Suppl 2): S107–S121, doi: [10.1007/s00277-015-2325-z](https://doi.org/10.1007/s00277-015-2325-z), indexed in Pubmed: [25814077](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25814077/).
- Kantarjian HM, O'Brien S, Cortes J, et al. Imatinib mesylate therapy improves survival in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in the chronic phase: comparison with historic data. *Cancer*. 2003; 98(12): 2636–2642, doi: [10.1002/cncr.11831](https://doi.org/10.1002/cncr.11831), indexed in Pubmed: [14669283](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14669283/).
- Hochhaus A, Ernst T, Eigendorff E, et al. Causes of resistance and treatment choices of second- and third-line treatment in chronic myelogenous leukemia patients. *Ann Hematol*. 2015; 94(Suppl 2): S133–S140, doi: [10.1007/s00277-015-2323-1](https://doi.org/10.1007/s00277-015-2323-1), indexed in Pubmed: [25814079](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25814079/).
- Mojzych M, Šubertová V, Bielawska A, et al. Synthesis and kinase inhibitory activity of new sulfonamide derivatives of pyrazolo[4,3-e][1,2,4]triazines. *Eur J Med Chem*. 2014; 78: 217–224, doi: [10.1016/j.ejmech.2014.03.054](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.03.054), indexed in Pubmed: [24681986](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24681986/).
- 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/).
- Quintás-Cardama A, Kantarjian H, O'Brien S, et al. Pleural effusion in patients with chronic myelogenous leukemia treated with dasatinib after imatinib failure. *J Clin Oncol*. 2007; 25(25): 3908–3914, doi: [10.1200/JCO.2007.12.0329](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.12.0329), indexed in Pubmed: [17761974](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17761974/).
- Saglio G, Larson RA, Hughes TP. Efficacy and safety of nilotinib in chronic phase (CP) chronic myeloid leukemia (CML) patients (Pts) with type 2 diabetes in the ENESTnd Trial. *Blood*. 2010; 116: 3430.
- Agostino NM, Chinchilli VM, Lynch CJ, et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitors (sunitinib, sorafenib, dasatinib, and imatinib) on blood glucose levels in diabetic and nondiabetic patients in general clinical practice. *J Oncol Pharm Pract*. 2011; 17(3): 197–202, doi: [10.1177/1078155210378913](https://doi.org/10.1177/1078155210378913), indexed in Pubmed: [20685771](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20685771/).
- Hochhaus A, Saglio G, Larson RA, et al. Nilotinib is associated with a reduced incidence of BCR-ABL mutations vs imatinib in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Blood*. 2013; 121(18): 3703–3708, doi: [10.1182/blood-2012-04-423418](https://doi.org/10.1182/blood-2012-04-423418), indexed in Pubmed: [23502220](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23502220/).
- Soverini S, Hochhaus A, Nicolini FE, et al. BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: recommendations from an expert panel on behalf of European LeukemiaNet. *Blood*. 2011; 118(5): 1208–1215, doi: [10.1182/blood-2010-12-326405](https://doi.org/10.1182/blood-2010-12-326405), indexed in Pubmed: [21562040](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21562040/).
- Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, et al. Final 5-year study results of DASISION: the dasatinib versus imatinib study in treatment-naïve chronic myeloid leukemia patients trial. *J Clin Oncol*. 2016; 34(20): 2333–2340, doi: [10.1200/JCO.2015.64.8899](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.64.8899), indexed in Pubmed: [27217448](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27217448/).
- Frater JL, Tallman MS, Variakojis D, et al. Chronic myeloid leukemia following therapy with imatinib mesylate (Gleevec). Bone marrow histopathology and correlation with genetic status. *Am J Clin Pathol*. 2003; 119(6): 833–841, doi: [10.1309/A4RG-P4LF-12GG-H8MW](https://doi.org/10.1309/A4RG-P4LF-12GG-H8MW), indexed in Pubmed: [12817431](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12817431/).
- Latagliata R, Carmosino I, Vozella F, et al. Impact of exclusion criteria for the DASISION and ENESTnd trials in the front-line treatment of a 'real-life' patient population with chronic myeloid leukaemia. *Hematol Oncol*. 2017; 35(2): 232–236, doi: [10.1002/hon.2274](https://doi.org/10.1002/hon.2274), indexed in Pubmed: [26648184](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26648184/).
- Sacha T, Wąclaw J. Aktualne miejsce nilotinibu i dazatynibu w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej. *Acta Haematol Pol*. 2015; 46(4): 286–291, doi: [10.1016/j.achaem.2015.07.001](https://doi.org/10.1016/j.achaem.2015.07.001).
- Ito Y, Miyamoto T, Chong Y, et al. Nilotinib exacerbates diabetes mellitus by decreasing secretion of endogenous insulin. *Int J Hematol*. 2013; 97(1): 135–138, doi: [10.1007/s12185-012-1222-7](https://doi.org/10.1007/s12185-012-1222-7), indexed in Pubmed: [23179903](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23179903/).