

# Skuteczne odstawienie nilotynibu po nietolerancji terapii imatynibem

## Successful nilotinib cessation after imatinib therapy intolerance

Joanna Wąclaw, Tomasz Sacha

Klinika Hematologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

### Streszczenie

*Wobec wysokiej skuteczności terapii przewlekłej białaczki szpikowej (CML) w fazie przewlekłej inhibitorami kinaz tyrozynowych (TKI) w ostatnich latach coraz istotniejszym celem terapeutycznym staje się zapewnienie pacjentom wysokiej jakości życia, dzięki ograniczeniu toksyczności leczenia, a optymalnie — uzyskaniu remisji wolnej od leczenia (TFR). Można go osiągnąć poprzez efektywne zarządzanie działaniami niepożądanymi TKI oraz próbę zaprzestania leczenia u chorych, którzy osiągnęli stabilną DMR. Poniżej przedstawiono opis przypadku pacjentki z CML, u której z powodu licznych działań niepożądanych terapii imatynibem wdrożono nilotynib. Mimo bardzo dobrej subiektywnej tolerancji w przebiegu leczenia obserwowano hiperlipidemię i hiperglikemię. Ze względu na utrzymującą się stabilną DMR po kilku latach nilotynib odstawiono. Blisko rok od tego momentu pacjentka pozostaje w TFR.*

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

*Hematologia 2020; 11, supl. A: A13–A16*

### Abstract

*Taking into consideration the high efficacy of tyrosine kinase inhibitors (TKI) in the therapy of chronic myelogenous leukemia (CML) in the chronic phase, high quality of patients life is becoming a more and more important therapeutic goal reachable by limiting treatment toxicity and, optimally, obtaining treatment-free remission (TFR). This can be achieved by effective management TKIs side effects and ultimately by stopping TKI in patients who achieved a deep molecular response (DMR). Here, we present a patient with CML, who was switched to nilotinib due to imatinib intolerance. Despite very good subjective nilotinib tolerance, hyperlipidemia and hyperglycemia occurred. After a few years of sustained DMR nilotinib was discontinued. Almost 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: A13–A16*

### Opis przypadku

Kobieta w wieku 52 lat została skierowana do poradni hematologicznej w 2004 roku po ba-

daniu morfologii krwi obwodowej wykonanym rutynowo w ramach badań okresowych. W badaniu stwierdzono: liczbę krwinek czerwonych (RBC, *red blood count*)  $3,71 \times 10^6/\mu\text{l}$ , stężenie

**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

hemoglobiny (Hb) 11,0 g/dl, odsetek hematokrytu (Hct, *hematocrit*) 34,6%, liczbę krwinek białych (WBC, *white blood count*)  $31\,500 \times 10^3/\mu\text{l}$ , liczbę płytek krwi (PLT, *platelets*)  $650\,000 \times 10^3/\mu\text{l}$ , a w rozmazie: brak blastów i promielocytów, 3% mielocytów, 2% metamielocytów, 5% pałek, 70% segmentów, 2% eozynofiliów, brak bazofilów, 9% limfocytów, brak monocytów. Pacjentka uprzednio była leczona z powodu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc i choroby zwyrodnieniowej stawów, a także pozostawała pod obserwacją kardiologiczną z powodu zespołu Lowna-Ganonga-Levine'a. 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 b2a2, natomiast w badaniu cytogenetycznym stwierdzono obecność chromosomu *Philadelphia* (Ph) bez dodatkowych aberracji we wszystkich analizowanych metafazach. Odsetek blastów w badaniu cytologicznym szpiku wynosił 7,2%. Na podstawie wyników wyżej wymienionych badań rozpoznano przewlekłą białaczkę szpikową (CML, *chronic myelogenous leukemia*) w fazie przewlekłej (CP, *chronic phase*). Wskaźniki Sokala, Hasforda oraz ELTS były niskie. U pacjentki rozpoczęto leczenie interferonem alfa w dawce 3 MU/dobę 3 razy/tydzień. Po ponad 2 latach terapii osiągnięto jedynie częściową odpowiedź cytogenetyczną (PCyR, *partial cytogenetic response*) (16% metafaz Ph+). W związku z tym u chorej w październiku 2006 roku wdrożono terapię inhibitorem kinaz tyrozynowych (TKI, *tyrosine kinase inhibitor*) — imatynibem w dawce 400 mg/dobę. Od momentu jej rozpoczęcia pacjentka skarżyła się na nawracające dolegliwości bólowe jamy brzusznej. Nasiliły się dolegliwości bólowe w układzie kostno-stawowym (pacjentka zgłaszała je już wcześniej w przebiegu wielostawowej choroby zwyrodnieniowej). Ponadto występowały skurcze mięśni oraz obrzęki wokół oczu. Po 6 miesiącach terapii uzyskano całkowitą odpowiedź cytogenetyczną częściową odpowiedź cytogenetyczną (CCyR, *complete cytogenetic response*), a po roku głęboką odpowiedź molekularną (DMR, *deep molecular response*) (poziom transkryptu *bcr-abl* w badaniu RQ-PCR 0,001% [IS]), co stanowi optymalną odpowiedź na leczenie według kryteriów ELN (*European LeukemiaNet*). Od 2009 roku w kolejnych, wykonywanych regularnie kontrolnych badaniach molekularnych transkrypt genu *BCR-ABL1* pozostawał niewykrywalny. Mimo optymalnej odpowiedzi na leczenie i kilkuletnie-

go już okresu terapii utrzymywały się działania niepożądane imatynibu. Szczególnie dotkliwe dla pacjentki były bóle jamy brzusznej i występująca okresowo biegunka oraz silne skurcze mięśni. Przeprowadzona diagnostyka przewodu pokarmowego (gastro- i kolonoskopia, ultrasonografia [USG] jamy brzusznej, badania mikrobiologiczne) pozwoliły wykluczyć inne przyczyny zgłaszanych objawów. Pacjentka regularnie musiała sięgać z ich powodu po leki przeciwbólowe i rozkurczowe. Skurcze mięśni nie ustępowały mimo suplementacji preparatów wapnia, magnezu i potasu. Wobec istotnego pogorszenia jakości życia przez działania niepożądane terapii zdecydowano o zmianie TKI. Biorąc pod uwagę profil tolerancji oraz chorób współistniejących, w marcu 2013 roku wdrożono nilotynib w dawce 2 razy 300 mg/dobę. Pacjentka dobrze tolerowała lek; ustąpiły dolegliwości z zakresu przewodu pokarmowego oraz skurcze mięśni. Zmniejszyły się bóle kostno-stawowe. W kontrolnych badaniach molekularnych transkrypt genu *BCR-ABL1* pozostawał niewykrywalny. W 2015 roku u pacjentki rozpoznano hipercholesterolemię, a w 2016 roku nieprawidłową glikemię na czczo. Włączono leczenie rosuwastatyną. Ze względu na niekorzystny wpływ nilotynibu na metabolizm glukozy oraz lipidów zalecono dalsze zmniejszenie dawki TKI do 2 razy 200 mg/dobę. W październiku 2019 roku, po omówieniu z pacjentką potencjalnych korzyści i ograniczeń wynikających z tego rozwiązania, po 13 latach terapii TKI, w tym 6 nilotynibem i 12 latach utrzymującej się DMR, podjęto decyzję o odstawieniu nilotynibu. W regularnie wykonywanych kontrolnych badaniach RQ-PCR (ostatni test w lipcu 2020 r.) transkrypt *bcr-abl* pozostaje niewykrywalny. Pacjentka czuje się dobrze, nie zgłasza objawów związanych z zespołem odstawienia TKI.

## Dyskusja

W związku z wysoką skutecznością terapii CML CP za pomocą TKI w ostatnich latach następuje zmiana paradygmatu celów terapeutycznych w tej grupie chorych. Coraz istotniejsze staje się zapewnienie pacjentom wysokiej jakości życia dzięki minimalizowaniu toksyczności leczenia, a optymalnie — uzyskaniu remisji wolnej od leczenia (TFR, *treatment-free remission*). Imatynib został zarejestrowany w leczeniu CML w pierwszej linii na podstawie wyników badania IRIS. Rezultaty blisko 11-letniego okresu obserwacji pacjentów w tym badaniu potwierdzają nie tylko wysoką skuteczność tego leku (w grupie chorych po 10 latach obserwacji

uzyskano 93,1% większych odpowiedzi molekularnych [MMR, *major molecular response*], całkowite przeżycie [OS, *overall survival*] wynosiło 83,3%), ale również dobrą tolerancję i brak późnych działań niepożądanych [1]. W rekomendacjach ELN z 2020 roku nie zaleca się stosowania w pierwszej linii dazatynibu u pacjentów z przewlekłymi chorobami układu oddechowego, a nilotynibu w przypadku chorób naczyń na podłożu miażdżycy. Nie istnieją bezwzględne przeciwwskazania do terapii imatynibem [2]. Do najczęstszych działań niepożądanych imatynibu należą: retencja płynów, dolegliwości z zakresu przewodu pokarmowego, skurcze mięśni, bóle stawów, wysypka i zmęczenie. Objawy te są zazwyczaj najbardziej nasilone na początku terapii i z czasem ulegają zmniejszeniu. Często ustępują po krótkiej przerwie w stosowaniu leku. Jednakże u około kilkunastu procent pacjentów działania niepożądane imatynibu mogą być na tyle nasilone (3.–4. stopień wg CTCAE [*Common Terminology Criteria for Adverse Events*]), że wymagają one zmiany TKI. Do najczęstszych działań niepożądanych imatynibu z zakresu przewodu pokarmowego należą nudności, biegunka, bóle brzucha oraz wymioty. Rzadziej obserwuje się dyspepsję i zaparcie. Aby złagodzić nudności i wymioty, zaleca się przyjmowanie imatynibu z największym posiłkiem w ciągu dnia. W przypadkach gdy stopień nasilenia objawów jest większy, włącza się leki przeciwwymiotne i przeciwbiegunkowe. Ważne jest, aby wykluczyć inne przyczyny obserwowanych objawów. Skurcze mięśni w 3.–4. stopniu nasilenia występują u mniej niż 2% pacjentów. Jednakże mogą być objawem znacznie pogarszającym jakość życia chorych. W przypadku ich występowania należy sprawdzić stężenie elektrolitów i w razie potrzeby zalecić ich suplementację. Niektórzy pacjenci odczuwają poprawę po spożyciu napojów zawierających chininę [3, 4]. W badaniu służącym porównaniu stosowania imatynibu i nilotynibu w pierwszej linii leczenia CML, wśród chorych z wyjściowo prawidłowym stężeniem glukozy, w ciągu 3 lat cukrzyca rozwinęła się u 20,1% w porównaniu z 8,9% pacjentów leczonych odpowiednio nilotynibem i imatynibem. Jednak tylko mniej niż 2% chorych wymagało włączenia leczenia przeciw cukrzycowego [5]. Stężenia glukozy i lipidów powinny być starannie monitorowane w trakcie terapii nilotynibem. W przypadku hiperglikemii znacznego stopnia lub cukrzycy należy w porozumieniu z diabetologiem rozpocząć adekwatne leczenie. W przypadku stwierdzenia istotnej klinicznie hipercholesterolemii należy rozważyć leczenie statyną [4]. Możliwość uzyskania TFR w grupie pacjentów, którzy osiągnęli DMR definiowaną jako przynajmniej

MR<sup>4</sup> (poziom transkryptu bcr-abl między 0,01 a 0,0032% [IS]), od kilku lat pozostaje przedmiotem wielu badań. W pierwszym z nich (STIM1, *Stop Imatinib*) wśród 100 obserwowanych pacjentów, u których odstawiono imatynib po osiągnięciu trwającej dłużej niż 2 lata MR<sup>4,5</sup> (poziom transkryptu bcr-abl ≤ 0,0032% [IS]), skumulowany odsetek nawrotów molekularnych po 50-miesięcznym średnim okresie obserwacji utrzymuje się na poziomie 60%. Do prawie wszystkich nawrotów doszło w ciągu 7 miesięcy od odstawienia leku [6]. W badaniu STOP 2G-TKI odstawiano dazatynib lub nilotynib, które były stosowane w pierwszej lub kolejnych liniach leczenia u chorych leczonych co najmniej przez 3 lata z osiągnięciem MR<sup>4,5</sup> trwającej przynajmniej 2 lata. Wśród 60 chorych obserwowanych przez średni okres 47 miesięcy skumulowany odsetek nawrotów molekularnych po 12 i 48 miesiącach wynosił odpowiednio 35% i 44,76% [7]. W rekomendacjach ELN z 2020 roku za optymalne uznaje się zaprzestanie leczenia (poza badaniami klinicznymi) po minimum 5 latach terapii TKI, jeśli MR<sup>4</sup> utrzymuje się dłużej niż przez 3 lata lub MR<sup>4,5</sup> przez ponad 2 lata. W rekomendacjach tych podkreśla się konieczność częstego monitorowania (co miesiąc w pierwszym półroczu, co 2 miesiące w drugim półroczu i następnie co 3 miesiące) poziomu transkryptu genu *BCR-ABL1* u pacjentów po odstawieniu TKI w certyfikowanym laboratorium [2]. W ramach aktualnie obowiązującego w Polsce programu terapeutycznego leczenia CML nilotynib można odstawić u chorych leczonych tym lekiem przez co najmniej 3 lata, u których DMR na poziomie przynajmniej MR<sup>4</sup> utrzymuje się przez minimum jeden rok bezpośrednio przed odstawieniem. Taką decyzję należy zawsze podejmować wspólnie z pacjentem, biorąc pod uwagę potencjalne korzyści (TFR w 40–50% przypadków) i ograniczenia (konieczność częstego monitorowania poziomu transkryptu, ryzyko zespołu odstawienia, możliwy nawrót molekularny).

### Konflikt interesów

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

### Piśmiennictwo

1. Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, et al. IRIS Investigators. Long-term outcomes of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2017; 376(10): 917–927, doi: [10.1056/NEJMoa1609324](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1609324), indexed in Pubmed: 28273028.

2. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al. European Leukemia-Net 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/).
3. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 5.0 Published: November 27, 2017. [https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/docs/CTCAE\\_v5\\_Quick\\_Reference\\_8.5x11.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf) (September 20, 2020).
4. Steegmann JL, Baccarani M, Breccia M, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia. *Leukemia*. 2016; 30(8): 1648–1671, doi: [10.1038/leu.2016.104](https://doi.org/10.1038/leu.2016.104), indexed in Pubmed: [27121688](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27121688/).
5. Rea D, Gautier JF, Breccia M, et al. Incidence of hyperglycemia by 3 years in patients (Pts) with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with nilotinib (NIL) or imatinib (IM) in ENEStnd. *Blood*. 2012; 120: 1686.
6. 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/).
7. 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/).