

# Mielosupresja w trakcie leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej

## Tyrosine kinase inhibitors-induced myelosuppression — case report

Małgorzata Całbecka

Oddział Hematologii, Specjalistyczny Szpital Miejski im. Mikołaja Kopernika, Toruń

### Streszczenie

*W pracy przedstawiono opis leczenia chorej na przewlekłą białaczkę szpikową (CML) w fazie przewlekłej dostępnymi obecnie inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI), w tym imatynibem, dazatynibem oraz nilotynibem. Leczenie to było powikłane głęboką cytopenią, co powodowało konieczność przerywania terapii i zmniejszania dawek leków. Konsekwencją powtarzających się epizodów mielosupresji i zmniejszania dawek kolejnych TKI było niepowodzenie terapii CML. Opisany przypadek ilustruje trudności terapeutyczne związane z mielosupresją zależną od TKI w trakcie leczenia przewlekłej fazy CML.*

**Słowa kluczowe:** przewlekła białaczka szpikowa, imatynib, dazatynib, nilotynib, mielosupresja

*Hematologia* 2010; 1, 3: 249–253

### Abstract

*This paper presents a patient with chronic myeloid leukemia (CML) in chronic phase and profound myelosuppression induced by tyrosine kinase inhibitors (TKI), included imatinib, dasatinib and nilotinib. Therapy with each of TKI was complicated by severe cytopenia, which resulted in interruptions and daily dose reduction of the drugs. Finally, myelosuppression and reduced dense-dosage of each TKI resulted in CML treatment failure. This case illustrates the therapeutic difficulties related to TKI-induced myelosuppression in the chronic phase of CML.*

**Key words:** chronic myeloid leukemia, imatinib, dasatinib, nilotinib, myelosuppression

*Hematologia* 2010; 1, 3: 249–253

### Wprowadzenie

Cytopenia dotycząca wszystkich linii komórkowych, a zwłaszcza neutropenia i trombocytopenia u chorych leczonych inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI, *tyrosine kinase inhibitors*) z powodu przewlekłej białaczki szpikowej (CML, *chronic myeloid leukemia*) w fazie przewlekłej (CP, *chronic phase*), jest częstym zjawiskiem. Cytopenia

łagodna, czyli 1.–2. stopnia w skali nasilenia działań niepożądanych według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*), nie stanowi problemu klinicznego, lecz jeśli osiąga 3.–4. stopień, jest dużym utrudnieniem w terapii. Stwarza konieczność przerywania leczenia i zmniejszania dawki leku, co może się wiązać z gorszą odpowiedzią cytogenetyczną na stosowaną terapię w tej grupie chorych [1].

**Adres do korespondencji:** Małgorzata Całbecka, Oddział Hematologii, Specjalistyczny Szpital Miejski im. Mikołaja Kopernika, Toruń, ul. Batorego 17, 87–100 Toruń, e-mail: calbecka@med.torun.pl

Mimo znakomych wyników uzyskanych w badaniu IRIS (*International Randomized Study of Interferon and STI571*) po 7 latach od rozpoczęcia terapii jedynie 60% pacjentów kontynuowało leczenie imatynibem (IM, *imatinib*) [2]. Jedną z przyczyn zaprzestania leczenia była mielosupresja. Choć rzadko stanowiła bezpośrednią przyczynę odstawienia leku, to można przypuszczać, że u wielu pacjentów, którzy nie osiągnęli całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej (CCyR, *complete cytogenetic response*) po 18 miesiącach terapii, często występowały epizody ciężkiej neutropenii i/lub trombocytopenii, co powodowało przerwy w terapii i zmniejszanie dawki leku, a w konsekwencji — jego odstawianie z powodu nieskuteczności.

Początkowo nie przywiązywano zbyt dużej wagi do mielosupresji jako powikłania terapii IM, mimo że u znacznego odsetka badanych chorych obserwowano neutropenię i trombocytopenię 3. i 4. stopnia [3–6]. Sugerowano, że powikłanie to jest przejściowe i krótkotrwałe; występuje w pierwszych 2–4 tygodniach wskutek zahamowania klonu *Philadelphia* (Ph)+ i braku regeneracji klonu zdrowego we wczesnym okresie leczenia oraz że ma związek ze stopniem zaawansowania choroby [7, 8].

Dopiero w 2003 roku Deninger i wsp. [9] w pracy opublikowanej w *Journal of Clinical Oncology* wskazali na wagę i skalę tego problemu oraz przedstawili zalecenia dotyczące postępowania w przypadkach wystąpienia ciężkiej neutropenii i trombocytopenii w trakcie leczenia IM.

### Opis przypadku

Chora, 52-letnia, została przyjęta na Oddział Hematologii Specjalistycznego Szpitala Miejskiego w Toruniu w czerwcu 2005 roku z podejrzeniem CML. Rozpoznanie potwierdzono na podstawie charakterystycznego obrazu cytologicznego krwi obwodowej i szpiku oraz wyniku badania cytogenetycznego. Leukocytoza (WBC, *white blood cells*) wynosiła 326 G/l, a w rozmazie krwi obwodowej stwierdzono: 6% mieloblastów, 12% promielocytów, 12% mielocytów, 7% metamielocytów, 13% granulocytów pałeczkowatych, 39% granulocytów podzielonych, 5% granulocytów kwasochłonnych, 4% granulocytów zasadochłonnych i 2% limfocytów. Stężenie hemoglobiny (Hb, *haemoglobin*) wynosiło 8,4 G/dl, a liczba płytek (PLT, *platelets*) — 244 G/l. Szpik w ocenie cytologicznej, typowy dla obrazu CML, był wybitnie bogatokomórkowy (cytoza 202 G/l). W badaniu cytogenetycznym stwierdzono obecność chromosomu Ph we wszystkich ocenianych komórkach i wykluczono obecność dodatko-

wych aberracji chromosomalnych. Na podstawie obrazu klinicznego i wyników badań dodatkowych potwierdzono rozpoznanie CML w CP wysokiego ryzyka według wskaźnika Sokala (SI = 2,7) [2, 7].

Od momentu rozpoznania pacjentkę leczono IM w dawce 400 mg na dobę. W 12. tygodniu od rozpoczęcia terapii wystąpiła neutropenia 4. stopnia w skali nasilenia działań niepożądanych według WHO, z powodu której na 4 tygodnie przerwano podawanie leku. Po 6 tygodniach od wznowienia terapii IM ponownie wystąpiła neutropenia 4. stopnia i ponownie przerwano jego podawanie — tym razem na 8 tygodni. Po raz kolejny wznowiono terapię IM, tym razem w dawce 300 mg na dobę. Niestety, po 8 tygodniach stosowania tej zmniejszonej dawki leku sytuacja się powtórzyła — neutropenia znów wystąpiła i ostatecznie w marcu 2006 roku zakończono terapię IM (ryc. 1). W tym okresie nie obserwowano wyraźnego spadku liczby PLT ani stężenia Hb, a niedokrwistość obserwowana na początku choroby została wyrównana przetoczeniami koncentratu krwinek czerwonych (KKCz), jeszcze przed rozpoczęciem terapii IM.

Wykonywane w 3., a następnie 6. miesiącu leczenia kontrolne badania cytologiczne szpiku wykazywały szpik wybitnie ubogokomórkowy. Cytoza szpiku w 3. miesiącu wynosiła 10 G/l, natomiast w 6. miesiącu — zaledwie 3,5 G/l. W 3. i 6. miesiącu terapii wykonywano również ocenę cytogenetyczną, stwierdzając utrzymywanie się chromosomu Ph w 100% komórek. Na tym etapie leczenia zaproponowano chorej allogeniczne przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) od niespokrewnionego dawcy (brak zgodnego dawcy rodzinnego). Pacjentka nie zgodziła się na takie postępowanie. Dazatynib nie był wtedy jeszcze zarejestrowany w krajach Unii Europejskiej, wobec tego w kwietniu 2006 roku włączono hydroksymocznik, który podawano przez 7 miesięcy.

W listopadzie 2006 roku rozpoczęto leczenie dazatynibem w dawce 140 mg na dobę. Już w 6. tygodniu terapii zaobserwowano wyraźne obniżenie wszystkich parametrów krwi obwodowej, które stopniowo się pogłębiało. W 8. tygodniu terapii wartość Hb wynosiła 8,0 g/dl, WBC — 1,1 G/l (granulocyty 0,2 G/l), a PLT — 33 G/l. Leczenie przerwano, a mimo to w kolejnych tygodniach obserwowano pogłębianie się cytopenii. Maksymalne zmniejszenie liczby granulocytów (0,02 G/l) i PLT (2 G/l) wystąpiło w 2. tygodniu od zaprzestania terapii dazatynibem. Przerwa w terapii trwała aż 16 tygodni. W tym czasie kilkakrotnie przetaczano chorej KKCz oraz koncentrat krwinek płytkowych.

Mimo głębokiej neutropenii, która trwała 10 tygodni, nie wystąpiła żadna infekcja i dlatego nie zdecydowano się na podawanie granulocytarnego czynnika wzrostu.

Po uzyskaniu regeneracji układu krwiotwórczego wznowiono terapię dazatynibem w dawce 100 mg na dobę, lecz po 7 tygodniach ponownie wystąpiły cytopenia, w tym neutropenia 4. stopnia oraz niedokrwistość i małopłytkowość 2. stopnia według WHO. Leczenie przerwano na 7 tygodni, po czym wznowiono podawanie leku w dawce 70 mg na dobę. Również ta dawka, po 4 tygodniach stosowania, wywołała cytopenię o takim samym nasileniu. W związku z tym, po kolejnej przerwie, wznowiono leczenie w dawce zmniejszonej do 50 mg na dobę — z podobnym skutkiem (ryc. 2). Mielogramy wykonane w 3. i 6. miesiącu terapii dazatynibem wykazywały wybitnie ubogokomórkowy obraz szpiku (cytoza odpowiednio 5,8 G/l i 5,5 G/l). Z powodu aplastycznego szpiku nie uzyskano metafaz i ocenę cytogenetyczną przeprowadzono metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, *fluorescence in situ hybridization*). W badaniu wykonanym po 6 miesiącach leczenia odsetek komórek Ph<sup>+</sup> wynosił 37,3%. Badanie szpiku wykonane w 12. miesiącu leczenia dazatynibem wykazało nieco wyższą komórkowość (16 G/l), natomiast w ocenie cytogenetycznej stwierdzono 100% komórek Ph<sup>+</sup>. Wówczas postanowiono ostatecznie odstawić dazatynib i ponownie włączyć hydroksymocznik, w oczekiwaniu na możliwość leczenia nilotynibem.

Nilotynib w dawce 800 mg na dobę włączono w czerwcu 2008 roku. Niestety, w 7. tygodniu wystąpiła neutropenia 4. stopnia oraz trombocytopenia 3. stopnia, co wymusiło przerwę w terapii. Dopiero po 8 tygodniach możliwe było wznowienie leczenia, przy czym dawkę nilotynibu zmniejszono do 400 mg na dobę. Niestety, również i ta mniejsza dawka leku wywołała wkrótce neutropenię i trombocytopenię 4. stopnia, co powodowało jeszcze kilkakrotne przerwy w terapii (ryc. 3). Mimo zmniejszonej dawki nilotynibu oraz przerw w leczeniu, w porównaniu z wcześniej stosowaną terapią IM i dazatynibem, uzyskano stosunkowo dobry efekt. Ocena kariotypu z powodu aplastycznego szpiku była wprawdzie niemożliwa, ale w 6. miesiącu terapii nilotynibem, metodą FISH, stwierdzono zaledwie 6,6% komórek Ph<sup>+</sup>. W 12. miesiącu terapii wynik ten, niestety, nie poprawił się i w dalszym ciągu w badaniu FISH stwierdzano 7% komórek Ph<sup>+</sup>. W 18. miesiącu terapii nilotynibem, wobec braku CCyR, zrezygnowano z dalszego leczenia TKI.

Chora w tym czasie wyrażała już zgodę na przeprowadzenie allo-HSCT od alternatywnego dawcy;

zabieg wykonano w marcu 2010 roku. Niestety, pacjentka zmarła z powodu powikłań infekcyjnych w 53. dobie po przeszczepieniu, po uzyskaniu regeneracji hematopoezy.

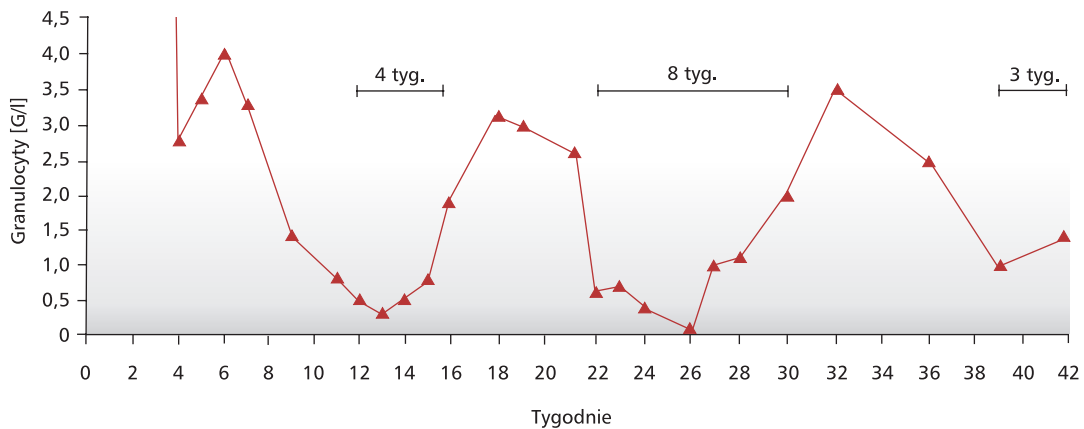
## Dyskusja

Analiza opisanego przypadku chorej z CML nieskutecznie leczonej za pomocą TKI I i II generacji, w tym przez 9 miesięcy IM, 12 miesięcy dazatynibem i 18 miesięcy nilotynibem, skłania do wniosku, że za jego niepowodzenie była odpowiedzialna mielosupresja. Konieczność przerw w terapii i redukcja dawek nie pozwoliły na uzyskanie optymalnej odpowiedzi cytogenetycznej. Obserwacja ta jest zgodna z wynikami badań, w których wykazano, że wystąpienie ciężkiej cytopenii w czasie leczenia IM w CP jest złym czynnikiem prognostycznym. Przedłużona mielosupresja oraz zmniejszenie dawki IM są niezależnymi czynnikami ryzyka nieuzyskania pożądanej odpowiedzi cytogenetycznej [1, 10].

Możliwość przewidywania wystąpienia mielosupresji byłaby znacznym ułatwieniem w prowadzeniu terapii TKI, pozwoliłaby bowiem na wyodrębnienie grupy chorych najbardziej narażonych na wystąpienie tego powikłania, którym — być może — należałoby zaproponować *up-front* alternatywny sposób leczenia.

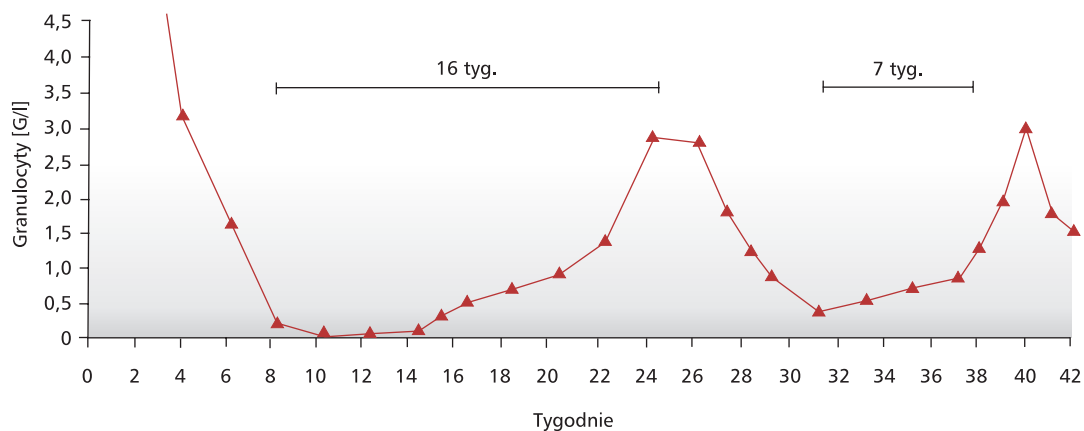
Niestety, nie rozstrzygnięto do tej pory, co decyduje o występowaniu cytopenii u niektórych chorych. Powszechnie spotykanym w piśmiennictwie wyjaśnieniem przyczyny tego zjawiska jest zahamowanie klonu Ph(+), z jednoczesnym brakiem regeneracji klonu zdrowego we wczesnym okresie leczenia, co świadczy o małej rezerwie prawidłowego krwiotworzenia. Oznaczałoby to, że wystąpienie mielosupresji zależy od stopnia zajęcia szpiku przez klon komórek Ph(+). Jednak w obserwacji własnej autorka nie potwierdziła takiej zależności.

Interesujący jest fakt, że cytopenia występuje z różną częstością zależnie od rodzaju zastosowanego TKI w terapii I linii u chorych z CML w CP. Neutropenia 3.–4. stopnia według WHO w trakcie terapii IM, dazatynibem i nilotynibem wystąpiła odpowiednio u 17%, 21%, 12% leczonych chorych. Natomiast trombocytopenia 3.–4. stopnia występowała rzadziej, odpowiednio u 9%, 11%, 10% leczonych [11–13]. Zwraca uwagę fakt, że u osób leczonych dazatynibem zarówno neutropenia, jak i trombocytopenia występują najczęściej. Może się to wiązać z szerokim spektrum hamowania różnych rodzajów kinaz tyrozynowych przez dazatynib [14]. Z kolei nilotynib, który wykazuje najbardziej selektywne spośród wymienionych leków działanie



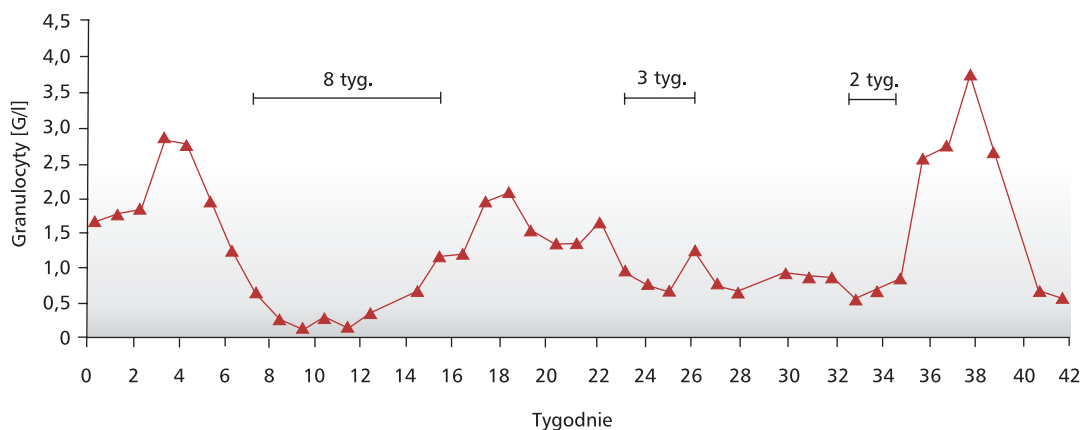
Rycina 1. Liczba granulocytów w trakcie leczenia imatinibem

Figure 1. Granulocyte counts during imatinib treatment



Rycina 2. Liczba granulocytów w trakcie leczenia dasatinibem

Figure 2. Granulocyte counts during dasatinib treatment



Rycina 3. Liczba granulocytów w trakcie leczenia nilotinibem

Figure 3. Granulocyte counts during nilotinib treatment

względem kinazy tyrozynowej BCR-ABL1, mielosupresję wywołuje najrzadziej [14, 15].

W opisanym przypadku również przeprowadzono analizę porównawczą liczby neutrocytów w trakcie pierwszych 42 tygodni terapii IM, dazatynibem i nilotynibem (ryc. 1–3). Okazało się, że najgłębsza i najdłużej trwająca neutropenia wystąpiła w trakcie terapii dazatynibem, a tym samym przerwy w leczeniu również były najdłuższe w przypadku stosowania tego inhibitora. Stosunkowo najmniej nasiloną neutropenią wystąpiła w trakcie leczenia nilotynibem i przerwy w terapii tym lekiem były najkrótsze.

Analizując przebieg opisanego przypadku, można wysnuć wnioski, że większa ostrożność w dawkowaniu TKI mogłaby się przyczynić do uzyskania pomyślnego końcowego wyniku leczenia. Zastosowanie od początku zmniejszonej dawki leków w II linii leczenia po wcześniejszym doświadczeniu z wystąpieniem przedłużonej mielosupresji w trakcie terapii IM mogłoby zapobiec podobnym incydentom w trakcie terapii dazatynibem i nilotynibem. Takie postępowanie, być może, spowodowałoby wydłużenie czasu dochodzenia do uzyskania CCyR, ale dałoby szansę na powodzenia całej terapii.

### Piśmiennictwo

- Sneed T., Kantarjian H., Talpaz M. i wsp. The significance of myelosuppression during therapy with chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Cancer* 2004; 100: 116–121.
- O'Brien S., Guilhot F., Goldman J. i wsp. International Randomized Study of Interferon Versus STI571 (IRIS) 7-year follow-up: sustained survival, low rate of major molecular response (MMR) in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CMLCP) treated with imatinib (IM). *Blood* 2008; 112: (abstrakt 186).
- Druker B., Sawyers C., Kantarjian H. i wsp. Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 1038–1042.
- Kantarjian H., Sawyers C., Hochhaus A. i wsp. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 645–652.
- O'Brien S., Guilhot F., Larson R. i wsp. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 994–1004.
- Kantarjian H., Talpaz M., O'Brien S. i wsp. High-dose imatinib mesylate therapy in newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic phase chronic myeloid leukemia. *Blood* 2004; 103: 2873–2878.
- Druker B., Talpaz M., Resta D. i wsp. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 1031–1037.
- Holtz M., Slovak M., Zhang F. i wsp. Imatinib mesylate (STI571) inhibits growth of chronic myelogenous leukemia through reversal of abnormally increased proliferation. *Blood* 2002; 99: 3792–3800.
- Deninger M., O'Brien S., Ford J. i wsp. Practical management of patients with chronic myeloid leukemia receiving imatinib. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 1637–1647.
- Marin D., Marktel S., Bua M. i wsp. Prognostic factors for patients with chronic myeloid leukaemia in chronic phase treated with imatinib mesylate after failure of interferon alfa. *Leukemia* 2003; 17: 1448–1453.
- Druker B., Guilhot F., O'Brien S. i wsp. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 2408–2417.
- Cortes J., O'Brien S., Borthakur G. i wsp. Efficacy of dasatinib in patients (pts) with previously untreated chronic myelogenous leukemia (CML) in chronic phase (CML-CP). *Blood* 2008; 112: (abstrakt 182).
- Cortes J., O'Brien S., Jones D. i wsp. Efficacy of nilotinib (formerly AMN107) in patients (pts) with newly diagnosed, previously untreated Philadelphia chromosome (Ph) positive chronic myelogenous leukemia in early chronic phase (CML-CP). *Blood* 2008; 112: (abstrakt 446).
- O'Hare T., Walters D., Stoffregen T. i wsp. In vitro activity of Bcr-Abl inhibitors AMN107 and BMS-354825 against clinically relevant imatinib-resistant Abl kinase domain mutants. *Cancer Res.* 2005; 65: 4500–4505.
- Weisberg E., Manley P., Mestan J. i wsp. AMN107 (nilotinib): a novel and selective inhibitor of BCR-ABL. *Br. J. Cancer* 2006; 94: 1765–1769.