

Skuteczne leczenie nilotynibem u chorej na przewlekłą białaczkę szpikową po uprzednim leczeniu imatynibem powikłanym aplazją szpiku

Successful treatment with nilotinib due to chronic myeloid leukemia in the patient previously treated with imatinib that was complicated by aplastic anemia

Kinga Kos-Zakrzewska

Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

Streszczenie

W niniejszej pracy przedstawiono przypadek 56-letniej chorej na przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej. Po 3 tygodniach leczenia imatynibem (IM) (przez 2 tygodnie w dawce 400 mg/d., przez tydzień w dawce 300 mg/d.) u chorej stwierdzono ciężką aplazję szpiku, w związku z czym lek odstawiono. Normalizację parametrów morfologii krwi uzyskano dopiero po kolejnych 16 miesiącach. Z powodu toksyczności hematologicznej IM włączono nilotynib jako leczenie drugiego rzutu. W trakcie 54 miesięcy leczenia nilotynibem nie zaobserwowano powikłań hematologicznych. Całkowita odpowiedź cytogenetyczna i większa odpowiedź molekularna zostały osiągnięte odpowiednio po 6 i 18 miesiącach leczenia. Po 51 miesiącach stosowania nilotynibu stwierdzono całkowitą odpowiedź molekularną.

Słowa kluczowe: przewlekła białaczka szpikowa, imatynib, aplazja szpiku, nilotynib

Hematologia 2011; 2, supl. B: 12–14

Abstract

The case of 56-year-old female with chronic myeloid leukemia in chronic phase is presented. The patient developed severe aplastic anemia after 3 weeks of treatment with imatinib (IM) (2 weeks at the dose of 400 mg and one week at the dose of 300 mg daily). The treatment was discontinued. It took 16 months to achieve normalization of blood cells morphology. Due to hematological toxicity of IM, treatment with nilotinib as a second-line therapy was introduced. No haematologic complications were observed during 54 months of treatment with nilotinib. Complete cytogenetic response and major molecular response were achieved after 6 and 18 months of treatment, respectively. Complete molecular response was noted after 51 months on nilotinib.

Key words: chronic myeloid leukemia, imatinib, aplastic anemia, nilotinib

Hematologia 2011; 2, supl. B: 12–14

Opis przypadku

U 56-letniej pacjentki w styczniu 2005 roku rozpoznano fazę przewlekłą przewlekłej białaczki szpikowej (CML, *chronic myeloid leukemia*). W chwili rozpoznania stwierdzono wysoką leukocytozę (309 G/l), niedokrwistość (stężenie hemoglobiny 7,2 g/dl, liczba krwinek czerwonych [RBC, *red blood cells*] 2,5 T/l) oraz nadpłytkowość (liczba płytek krwi [PLT, *platelets*] 907 G/l). W rozmazie krwi obwodowej obserwowano odmłodzenie do mieloblasta (mieloblasty — 5%, promielocyty — 6%, bazofile — 7%). W badaniu przedmiotowym stwierdzono hepato- i splenomegalię (brzeg śledziony był wyczuwalny 16 cm poniżej lewego łuku żeberowego). W ultrasonografii jamy brzusznej wielkość śledziony określono na 213 mm. Badanie cytologiczne szpiku wykazało szpik bogatokomórkowy z przewagą układu ziarnistokrwinkowego (80%); blasty i promielocyty łącznie stanowiły 2,5%. Wskaźnik Sokala wynosił 2,739, a wskaźnik Hasforda — 1431,8. W badaniu cytogenetycznym szpiku metodą prążkową wykazano obecność translokacji t(9;22) we wszystkich metafazach, natomiast metodą fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, *fluorescence in situ hybridization*) — obecność fuzji *BCR/ABL1* w 84,4% analizowanych komórek.

Rozpoczęto leczenie hydroksymocznikiem, ale — ze względu na znaczne wahania leukocytozy (spadki < 1,0 G/l, wzrosty > 100 G/l) — chora wymagała bardzo częstych modyfikacji dawek. Po 2 miesiącach od rozpoznania włączono terapię interferonem alfa (IFN α). Ze względu na wyjątkowo niestabilny przebieg choroby niemożliwe było ustalenie optymalnej dawki leku. Ze względu na znaczące spadki liczby krwinek białych (WBC, *white blood cells*) i PLT zmniejszono dawkę IFN α , aż do pełnego odstawienia leku. Przy wzroście liczby WBC i liczby PLT podawano pełną dawkę IFN α (maksymalnie do 9 mln j./d.), okresowo w skojarzeniu z hydroksymocznikiem w dawce 1–2 g/dobę. Chora wymagała bardzo częstych kontroli morfologii krwi obwodowej i w zależności od wyniku badania modyfikowano dawki leków. Mimo zastosowanego leczenia nie udało się uzyskać remisji hematologicznej.

We wrześniu 2005 roku, po 9 miesiącach od rozpoznania CML, rozpoczęto leczenie imatynibem (IM). Początkową dawkę 400 mg/dobę już po 2 tygodniach zmniejszono do 300 mg/dobę, ze względu na spadek liczby PLT do 80 G/l. Po kolejnym tygodniu, wobec obniżenia PLT poniżej 50 G/l oraz spadku liczby WBC i RBC, lek odstawiono. Mimo od-

stawienia IM obserwowano dalsze pogarszanie się parametrów morfologii krwi obwodowej, które osiągnęły najniższą wartość 5 tygodni po odstawieniu leku. Obserwowano wówczas: małopłytkowość 4. stopnia według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) (PLT < 10 G/l), neutropenię 4. stopnia według WHO (bezwzględna liczba neutrofilów [ANC, *absolute neutrophil count*] < 500/ μ l), niedokrwistość (retikulocyty — 0,8%). Włączono leczenie prednizonem w dawce 0,5 mg/kg mc., nie uzyskując poprawy morfologii krwi. W dalszym przebiegu choroby obserwowano pogłębianie się niedokrwistości do wartości wymagających przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych (KKCz). W badaniu histopatologicznym szpiku, wykonanym 2 miesiące po odstawieniu IM, stwierdzono w 50% szpik aplastyczny i w 50% — miernie komórkowy z ogniskami pozornej hiperplazji układu czerwonekrwinkowego; nie stwierdzono włóknienia.

Pełną normalizację parametrów morfologii krwi obwodowej uzyskano po 16 miesiącach od odstawienia IM, w lutym 2007 roku, a chora nie wymagała przetoczeń KKCz ani koncentratu krwinek płytkowych (KKP) od kwietnia 2006 roku. W trakcie badań kontrolnych, wykonanych w marcu 2007 roku, w badaniu cytogenetycznym stwierdzono obecność chromosomu Filadelfia (Ph, *Philadelphia*) w 11 spośród 21 analizowanych komórek.

W kwietniu 2007 roku chorą zakwalifikowano do leczenia drugiej linii — nilotynibem w dawce 800 mg/dobę. Poddano ją wnikliwej obserwacji pod kątem wystąpienia ewentualnej mielosupresji. Nie obserwowano powikłań w trakcie prowadzonego leczenia nilotynibem; nie stwierdzano niedokrwistości, małopłytkowości ani neutropenii w żadnym stopniu. Po 6 miesiącach leczenia nilotynibem uzyskano całkowitą odpowiedź cytogenetyczną (CCyR, *complete cytogenetic response*), po 18 miesiącach uzyskano większą odpowiedź molekularną, zaś w ilościowym badaniu polimerazowej reakcji łańcuchowej w czasie rzeczywistym (RQ-PCR, *real-time quantitative polymerase chain reaction*) stwierdzono 0,01% transkryptu genu *BCR/ABL1*. Po 51 miesiącach uzyskano całkowitą odpowiedź molekularną, a w badaniu RQ-PCR stwierdzono poniżej 0,001% transkryptu genu *BCR/ABL1*, którą potwierdzono w kolejnych badaniach.

Obecnie, po 54 miesiącach od włączenia leczenia nilotynibem, chora pozostaje w dobrym stanie ogólnym, nadal przyjmuje dawkę 800 mg/dobę, nie obserwuje się u niej toksyczności hematologicznej ani niehematologicznej.

Dyskusja

Przejęciowa mielosupresja jest dość często obserwowanym powikłaniem leczenia IM. W badaniu IRIS (*International Randomized Study of Interferon and STI571*) stwierdzono występowanie neutropenii 3. i 4. stopnia u 14% chorych poddanych terapii tym lekiem, a częstość występowania małopłytkowości 3. i 4. stopnia oceniono w tej grupie na 7,8% [1]. Ponieważ IM działa głównie na nieprawidłową hematopoezę, do aplazji dochodzi częściej w późnych stadiach choroby, głównie w fazach akceleracji i kryzy blastycznej [2]. Uprzednia terapia busulfanem i hydroksymocznikiem również jest uważana za czynnik ryzyka wystąpienia powyższego powikłania w tej grupie chorych. Nie wiadomo, w jakim stopniu wcześniejsza terapia hydroksymocznikiem i IFN α u opisywanej chorej przyczyniła się do rozwoju aplazji szpiku. McNamara i wsp. [3] stwierdzili obniżoną komórkowość szpiku u chorych już po 3 miesiącach leczenia IM. Wydaje się, że patomechanizm tego powikłania w trakcie terapii IM jest związany z hamowaniem kinazy receptora czynnika wzrostu komórek macierzystych — c-kit (*stem cell factor receptor*). Gen *C-KIT* to protoonkogen kodujący kinazę tyrozynową będącą receptorem dla czynnika wzrostu komórek macierzystych (SCF, *stem cell factor*).

Receptor c-kit, należący do rodziny receptorów dla płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR, *platelet-derived growth factor receptor*), bierze udział w regulacji wzrostu i czasu życia komórek. Wiązanie SCF z receptorem c-kit aktywuje szlaki sygnalizacyjne w komórkach CD34+, prowadzące do proliferacji, a także wywołuje zmiany w procesach adhezji komórek CD34+ do fibronektyny podścieliska szpiku. Opisano niewiele przypadków aplazji szpiku u pacjentów w fazie przewlekłej CML. Mielosupresja po leczeniu IM jest uważana za niekorzystny czynnik rokowniczy w odniesieniu do możliwości uzyskania odpowiedzi cytogenetycznej.

Przypadek opisywanej pacjentki jest nietypowy, gdyż mimo krótkiego przebiegu choroby, po zaledwie 3-tygodniowym leczeniu IM, doszło do wystąpienia ciężkiej aplazji szpiku. Po jego odstawieniu pełną regenerację szpiku stwierdzono dopiero po 16 miesiącach. Wiadomo, że leczenie nilotynibem wiąże się również z istotnym ryzykiem mielosupresji. W badaniu ENACT (*Expanding Nilotinib Access in Clinical Trials*) obserwowano rozwój neutropenii 3. i 4. stopnia oraz małopłytkowości 3. i 4. stopnia odpowiednio u 14% i 22% chorych [4]. Jednak w badaniu ENEST (*Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety in Clinical Trials*) neutropenię

3. i 4. stopnia obserwowano znacznie rzadziej w grupie chorych otrzymujących nilotynib w dawce 600 mg/dobę lub 800 mg/dobę, tj. odpowiednio u 10% i 12% pacjentów, w porównaniu z grupą przyjmującą IM w dawce 400 mg/dobę, w której stwierdzono neutropenię u 20% chorych. Z kolei nie zaobserwowano istotnej różnicy w występowaniu małopłytkowości 3. i 4. stopnia w grupach leczonych nilotynibem w dawce 600 mg/dobę i 800 mg/dobę oraz IM (odpowiednio 10% v. 12% v. 9%), jak również niedokrwistości (odpowiednio 3% v. 3% v. 5%) [5].

Nilotynib wykazuje działanie hamujące c-kit, w tym również jego mutacji opornych na działanie IM. Siła oddziaływania nilotynibu jest kilkukrotnie większa niż IM [6]. Ponieważ zarówno IM, jak i nilotynib blokują receptor c-kit, co w piśmiennictwie jest uważane za kluczowe dla rozwoju mielosupresji, wydaje się, że różny stopień ryzyka rozwoju tego powikłania w przypadku leczenia wyżej wymienionymi lekami jest związany również z innym patomechanizmem, co wymaga dalszych badań. W opisywanym przypadku nie stwierdzono cech supresji szpiku w trakcie terapii nilotynibem w dawce 800 mg/dobę, przy bardzo dobrej odpowiedzi cytogenetycznej i molekularnej.

Opisywany przypadek wskazuje, że wystąpienie powikłania hematologicznego, pod postacią ciężkiej aplazji szpiku, w trakcie leczenia IM nie jest przeciwwskazaniem do zastosowania, po okresie koniecznym do uzyskania regeneracji szpiku, inhibitora kinazy tyrozynowej II generacji — nilotynibu.

Piśmiennictwo

1. O'Brien S.G., Guilhot F., Larson R.A. 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.
2. Deininger M.W.N., O'Brien S.G., Ford J.M., Druker B. J. Practical management of patients with chronic myeloid leukemia receiving imatinib. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 1637–1647.
3. McNamara C., Griegg A., Szer J. i wsp. Morphological effects of imatinib mesylate (STI571) on the bone marrow and blood of patients with Philadelphia chromosome (Ph) positive chronic myeloid leukemia. *Clin. Lab. Haematol.* 2003; 25: 119–121.
4. Nicolini F.E., Turkina A., Shen Z.X. i wsp. Expanding Nilotinib Access in Clinical Trials (ENACT): an open-label, multicenter study of oral nilotinib in adult patients with imatinib-resistant or imatinib-intolerant Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in the chronic phase. *Cancer* 2011; 118: 118–126.
5. Saglio G., Kim D.W., Issaragrisil S. i wsp. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 2251–2259.
6. Cullinane C., Natoli A., Hui Y. i wsp. Preclinical evaluation of nilotinib efficacy in an imatinib-resistant KIT-driven tumor model. *Mol. Cancer Ther.* 2010; 9: 1461–1468.