

Skuteczne zastosowanie nilotynibu u chorego z suboptymalną odpowiedzią na leczenie przewlekłej białaczki szpikowej imatynibem przebiegające z toksycznością niehematologiczną

Successful nilotinib therapy in the patient with suboptimal response of chronic myeloid leukemia to imatinib treatment associated with non-hematological toxicity

Tomasz Sacha

Katedra i Klinika Hematologii, *Collegium Medicum*, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

Streszczenie

Toksyczność niehematologiczna towarzysząca leczeniu imatynibem (IM) może wynikać z niepełnej selektywności jego działania wobec kinazy bcr/abl. W niniejszej pracy opisano przypadek chorego na przewlekłą białaczkę szpikową w fazie przewlekłej leczonego IM, u którego występowały niepożądane objawy leczenia, takie jak bóle układu kostno-stawowego oraz bóle i skurcze mięśni, którym towarzyszyły hipokalcemia i hipofosfatemia. Z powodu uzyskania jedynie odpowiedzi suboptymalnej odstawiono IM i wdrożono terapię nilotynibem. W toku leczenia nilotynibem ustąpiła większość zgłaszanych dolegliwości, nie powtórzyły się hipokalcemia ani hipofosfatemia, a pacjent po 6 miesiącach uzyskał stabilną większą odpowiedź molekularną.

Słowa kluczowe: przewlekła białaczka szpikowa, inhibitory kinaz tyrozynowych, odpowiedź suboptymalna, toksyczność niehematologiczna

Hematologia 2011; 2, supl. B: 19–22

Abstract

Non-hematological toxicity of imatinib could result from off target bcr/abl kinase inhibition. The case of patient with chronic myeloid leukemia in chronic phase suffering from therapy related side-effects is described. The main manifestations were: joint and bone pains, muscle cramps and aches associated with hypocalcemia and hypophosphatemia. Due to suboptimal response imatinib therapy was stopped and nilotinib was introduced. The majority of complaints has resolved under nilotinib treatment. There was no reoccurrence neither of hypocalcemia nor hypophosphatemia. After 6 months of therapy the patient achieved stable major molecular response.

Key words: chronic myeloid leukemia, tyrosine kinase inhibitors, suboptimal response, non-hematologic toxicity

Hematologia 2011; 2, supl. B: 19–22

Adres do korespondencji: Tomasz Sacha, Katedra i Klinika Hematologii, *Collegium Medicum*, Uniwersytet Jagielloński, 31–501 Kraków, ul. Mikołaja Kopernika 17, tel.: 12 424 76 00, faks: 12 424 74 26, e-mail: sachatom@gmail.com

Wprowadzenie

W dobie stosowania inhibitorów kinaz tyrozynowych (TKI, *tyrosine kinase inhibitors*) coraz częściej mówi się o możliwości wyleczenia z przewlekłej białaczki szpikowej (CML, *chronic myeloid leukemia*). Rokowanie u pacjentów, u których wprawdzie nie doszło do całkowitego wyeliminowania komórek białaczkowych obciążonych genem *BCR/ABL1* i chromosomem Filadelfia (Ph, *Philadelphia*), ale osiągnęli większą odpowiedź molekularną (MMR, *major molecular response*), jest bardzo dobre i pozwala prognozować wieloletnie przeżycia wolne od progresji choroby [1, 2].

Istotnym parametrem określającym, czy wyniki leczenia są zadowalające, jest czas osiągnięcia konkretnego typu odpowiedzi na terapię za pomocą TKI. Według zaleceń Europejskiej Sieci Białaczkowej (ELN, *European LeukemiaNet*) całkowita odpowiedź hematologiczna (CHR, *complete hematological response*) na leczenie imatynibem (IM) powinna zostać osiągnięta przed upływem 3 miesięcy od postawienia diagnozy, całkowita odpowiedź cytogenetyczna (CCyR, *complete cytogenetic response*) — w czasie do 12 miesięcy, natomiast MMR — w czasie do 18 miesięcy od rozpoznania i rozpoczęcia leczenia IM [2].

W pracy przedstawiono przypadek chorego na CML w fazie przewlekłej, u którego w toku leczenia IM uzyskano CHR i CCyR w okresie spełniającym kryteria odpowiedzi optymalnej, lecz nie uzyskano MMR do 18. miesiąca leczenia, co, według kryteriów ELN, jest równoznaczne z odpowiedzią suboptymalną. Leczeniu IM towarzyszyło wiele objawów toksyczności niehematologicznej.

Opis przypadku

Mężczyzna w wieku 34 lat z rozpoznaną w kwietniu 2008 roku CML w fazie przewlekłej odbywał konsultację, będąc w stadium CHR osiągniętej dzięki stosowanemu od miesiąca preparatowi hydroksymocznika w średniej dawce 2000 mg/dobę. W badaniu cytogenetycznym we wszystkich 20 analizowanych metafazach wykryto chromosom Ph, a w badaniu molekularnym — transkrypt genu *BCR/ABL1* o typie b3a2. Wskaźnik rokowniczy Sokala i Hasforda klasyfikował chorego do grupy niskiego ryzyka. Wdrożono leczenie IM w dawce 400 mg/dobę. Po 4 tygodniach terapii pojawiły się objawy niepożądane, w postaci hipokalcemii 3. stopnia i hipofosfatemii 1. stopnia według CTC (*Common Toxicity Criteria*). Powyższym objawom laboratoryjnym towarzyszyły silne bóle mięśniowe kończyn

dolnych i górnych, bóle układu kostno-stawowego o dość dużym nasileniu oraz okresowo pojawiające się skurcze mięśni podudzi, ud, przedramion i dłoni, przypominające napad tężyczki. Lek odstawiono na tydzień i jednocześnie rozpoczęto suplementację preparatem zawierającym jony wapniowe i fosforanowe, uzyskując powrót ich stężeń do wartości prawidłowych oraz zmniejszenie nasilenia zgłaszanych dolegliwości. Jednak po ponownym wdrożeniu leczenia IM w dawce 400 mg/dobę powyższe dolegliwości znów się okresowo pojawiały. Po 3 miesiącach leczenia uzyskano CCyR. Wykonane po 6 miesiącach badanie densytometryczne kręgosłupa lędźwiowego i nasady kości udowej wykazało prawidłową gęstość mineralną kości. Pacjent okresowo skarżył się na różne dolegliwości, takie jak: uczucie ciężaru w klatce piersiowej, obrzęk twarzy występujący w godzinach porannych, osłabienie, wzmożona potliwość, szum w głowie, osłabiony apetyt i nudności. Okresowo odczuwał także pobolewanie w jamie brzusznej w rzucie śledziony oraz zawroty głowy. Powyższe objawy występowały z umiarkowanym nasileniem, a pacjent nie wyrażał zgody na zmianę leczenia z ich powodu.

Kolejne badania cytogenetyczne, wykonane po 6 i 18 miesiącach leczenia, wykazały utrzymywanie się CCyR. Ilość transkryptu genu *BCR/ABL1* w badaniu RQ-PCR (*real-time quantitative polymerase chain reaction*), wykonywanym w odstępach 3-miesięcznych od początku leczenia, wprawdzie stopniowo się zmniejszała, ale po 18 miesiącach leczenia wynosiła 1,0% (IS, *International Scale*), nie spełniając kryterium osiągnięcia MMR i kwalifikowała odpowiedź na leczenie IM jako suboptymalną. W wykonanym badaniu sekwencjonowania nie wykryto mutacji genu *ABL*. Pacjent zaakceptował propozycję zmiany leczenia i zastosowania nilotynibu w dawce 2 razy 400 mg/dobę jako leczenia drugiego rzutu. Po odstawieniu IM, w ciągu 2 tygodni leczenia nilotynibem, ustąpiła większość ze zgłaszanych przez chorego dolegliwości i znacznie poprawiło się jego samopoczucie. Okresowo pacjent nadal się skarży na niewielkie osłabienie. Po 6 miesiącach leczenia nilotynibem uzyskano MMR, a ilość transkryptu genu *BCR/ABL1* nadal stopniowo maleje.

Dyskusja

Kryteria ELN odpowiedzi na leczenie IM definiują między innymi takie pojęcia, jak odpowiedź optymalna, niepowodzenie leczenia i odpowiedź suboptymalna. O ile wydzwięk dwóch pierwszych jest jasny, o tyle interpretacja ostatniego może być przedmiotem kontrowersji.

Według ostatnich rekomendacji ELN pacjenci, którzy osiągają odpowiedź suboptymalną, mogą odnieść pewną korzyść z kontynuacji leczenia IM w dotychczasowej dawce, jednak wyniki odległe najprawdopodobniej nie będą optymalne, a zatem chorzy ci mogą się kwalifikować do innego rodzaju leczenia [2]. W wypowiedziach ekspertów należących do grupy tworzących powyższe rekomendacje przeważa opinia, że odpowiedź suboptymalna powinna być traktowana jak niepowodzenie leczenia i stanowić wskazanie do zmiany terapii. Opinia ta jest oparta na wynikach kilku badań wskazujących na gorsze rokowanie u chorych, którzy uzyskali jedynie odpowiedź suboptymalną, w porównaniu z pacjentami optymalnie odpowiadającymi na leczenie IM. W jednym z takich raportów potwierdzono rokownicze znaczenie stosowanych kryteriów ELN dla odpowiedzi optymalnej i suboptymalnej, wykazując, że chorzy, u których nie powiodło się leczenie IM, cechują się gorszym przeżyciem całkowitym i mają mniejsze szanse na osiągnięcie CCyR [3]. Dodatkowo w badaniu tym zaobserwowano, że u chorych, którzy w późniejszym okresie uzyskali CCyR (odpowiadali suboptymalnie), istniało większe ryzyko utraty tej odpowiedzi [3]. W innym badaniu obserwowano gorsze rokowanie u pacjentów, którzy późno osiągnęli odpowiedź na leczenie IM w dawce 400 mg/dobę [4]. Jeśli chorzy w 6. i 12. miesiącu osiągnęli jedynie odpowiedź suboptymalną, rokowanie było u nich gorsze niż u chorych uzyskujących odpowiedź optymalną, a pacjentów, którzy osiągnęli MMR w 12. lub 18. miesiącu leczenia, cechowało istotnie niższe ryzyko późniejszej utraty CCyR [4]. Powyższe dane stanowią potwierdzenie wcześniejszych doniesień o gorszym rokowaniu u chorych uzyskujących jedynie odpowiedź suboptymalną [1].

Przedstawione w powyższym opisie przypadku objawy niepożądane stosowania IM można przynajmniej częściowo wiązać z pozorną selektywnością tego inhibitora wobec kinazy tyrozynowej bcr/abl i blokowaniem innych dróg sygnałowych. Poza silnie hamowanymi niż bcr/abl [5] kinazą receptora płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR, *platelet-derived growth factor receptor*) [6] i kinazą receptora czynnika wzrostu komórek macierzystych c-kit (c-kit, *stem cell factor receptor*) [7], IM w stężeniach uzyskiwanych farmakologicznie blokuje domenę 1. i 2. receptora dyskoïdiny indukowanego kolagenem (DDR-1 i DDR-2, *collagen-induced discoidin domain receptor 1 and 2*) [8] oraz kinazę receptora czynnika wzrostu makrofagów (c-fms, *macrophage colony stimulating factor receptor*)

[6]. Wykazano również, że IM silnie blokuje enzymy niebędące kinazami tyrozynowymi — substraty NADP(H): oksydoreduktazę chinonową [9, 10] oraz niektóre z anhidraz węglanowych należących do rodziny metaloproteinaz (hCAII, hCAIV, *human carbonic anhydrase II and IV*) [11]. Obserwowane u pacjentów przyjmujących IM hipokalcemia i hipofosfatemia wynikają z działania tego leku na metabolizm kości. Imatynib zmniejsza liczbę i hamuje funkcję osteoklastów, powodując tym samym zmniejszenie resorpcji kostnej, oraz przyspiesza procesy różnicowania osteoblastów i zwiększa ich aktywność, co skutkuje nasileniem procesu tworzenia kości [12]. Zablockowanie funkcji osteoklastów jest najprawdopodobniej wywołane hamowaniem dróg sygnałowych zależnych od c-fms, c-kit, hCAII i PDGFR, natomiast do pobudzenia osteoblastów dochodzi poprzez zahamowanie PDGFR [12]. Wynikiem zahamowania resorpcji jest zmniejszenie uwalniania z kości jonów wapniowych i fosforanowych, natomiast następstwem pobudzenia formowania kości jest zwiększenie deponowania tych jonów w ich obrębie. W rezultacie dochodzi do zmniejszenia stężenia wapnia i fosforu w surowicy krwi, co z kolei prowadzi do zwiększenia syntezy 1,25 dihydroksywitaminy D₃, która nasila resorpcję jonów wapniowych i fosforanowych w jelicie oraz zmniejsza wydalanie jonów fosforanowych przez nerki. Hipokalcemia i hipofosfatemia stymulują także wydzielanie parathormonu (PTH, *parathyroid hormone*), który zwiększa reabsorpcję jonów wapniowych w nerkach i ogranicza wydalanie jonów fosforanowych. Parathormon stymuluje fizjologicznie resorpcję kostną, co umożliwi uwolnienie do surowicy krwi jonów wapniowych i fosforanowych, jednak to działanie może być zablockowane przez IM. Wymienione wyżej zaburzenia mogą być przyczyną silnych skurczów mięśni, przypominających niejednokrotnie napady tężyczki, oraz dolegliwości bólowych stawów i kości, zgłaszanych często przez chorych leczonych IM. Inhibitory kinaz tyrozynowych II generacji wykazują większe powinowactwo do kinaz będących celem ich aktywności, jednak z powodu częściowego nakładania się profilów ich działania, a także profilu działania IM, istnieje możliwość wystąpienia efektów ich oddziaływania, między innymi na układ kostny, co powinno być przedmiotem dalszych badań. W opisanym przypadku zastosowanie nilotynibu spowodowało ustąpienie dolegliwości zgłaszanych przez chorego; nie wystąpiła ponownie hipokalcemia ani hipofosfatemia, a pacjent uzyskał MMR.

Piśmiennictwo

1. Alvarado Y., Kantarjian H., Faderl S. i wsp. Significance of sub-optimal response to imatinib, as defined by the European LeukemiaNet, in long-term outcome for patients (Pts) with CHRONIC Phase (CP) chronic myeloid leukemia (CML). *Blood* 2007; 110: 1932.
2. Baccarani M., Cortez J., Pane F. i wsp. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 6041–6051.
3. Marin D., Milojkovic D., Olavarria E. i wsp. European LeukemiaNet criteria for failure or suboptimal response reliably identify patients with CML in early chronic phase treated with imatinib whose eventual outcome is poor. *Blood* 2008; 112: 4437–4444.
4. Franceschino A., Tornaghi L., Piazza R. i wsp. Imatinib failed to eradicate chronic myeloid leukemia in a patient with minimal residual disease. *Haematologica* 2006; 91 (supl. 6): ECR14.
5. Buchdunger E., Zimmermann J., Mett H. i wsp. Inhibition of the Abl protein tyrosine kinase in vitro and in vivo by a 2-phenylaminopyrimidine derivative. *Cancer Res.* 1996; 56: 100–104.
6. Dewar A.L., Cambareri A.C., Zannettino A.C.W. i wsp. Macrophage colony stimulating factor receptor c-fms is a novel target of imatinib. *Blood* 2005; 105: 3127–3132.
7. Buchdunger E., Cioffi C.L., Law N. i wsp. Abl protein-tyrosine kinase inhibitor STI571 inhibits in vitro signal transduction mediated by c-kit and platelet-derived growth factor receptors. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2000; 295: 139–145.
8. Day E., Waters B., Spiegel K. i wsp. Inhibition of collagen induced discoidin domain receptor 1 and 2 activation by imatinib, nilotinib and dasatinib. *Eur. J. Pharmacol.* 2008; 599: 44–53.
9. Rix U., Hantschel O., Duernberger G. i wsp. Chemical proteomic profiles of the BCR-ABL inhibitors imatinib, nilotinib, and dasatinib reveal novel kinase and non kinase targets. *Blood* 2007; 110: 4055–4063.
10. Winger J.A., Hantschel O., Superti-Furga G. i wsp. The structure of the leukemia drug imatinib bound to human quinone reductase 2 (NQO2). *BMC Struct. Biol.* 2009; 9: 7.
11. Parkkila S., Innocenti A., Kallio H. i wsp. The protein tyrosine kinase inhibitors imatinib and nilotinib strongly inhibit several mammalian α -carbonic anhydrase isoforms. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2009; 19: 4102–4106.
12. Vandyke K., Fitter S., Dewar A.L. Dysregulation of bone remodeling by imatinib mesylate. *Blood* 2010; 115: 766–774.