

Wysięk opłucnowy u chorego na przewlekłą białaczkę szpikową leczonego dazatynibem — opis przypadku i omówienie standardu postępowania

Pleural effusion in a chronic myelogenous leukemia patient treated with dasatinib — a case report and disease management recommendations

Elżbieta Patkowska^{1, 2}, Joanna Góra-Tybor¹

¹Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

²Klinika Hematologii i Transfuzjologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

Streszczenie

Wystąpienie płynu w jamie opłucnowej jest najczęstszym niehematologicznym powikłaniem stosowania dazatynibu u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (CML). U opisywanego pacjenta płyn opłucnowy o 2. stopniu nasilenia według Common Terminology Criteria for Adverse Events wystąpił po 8 miesiącach terapii dazatynibem w II linii leczenia CML. Przeprowadzono szczegółową diagnostykę płynu, która pozwoliła wykluczyć etiologię infekcyjną. U pacjenta czasowo odstawiono dazatynib i zastosowano glikokortykosteroidy oraz leki moczopędne. Postępowanie to pozwoliło na ustąpienie płynu i powrót do terapii dazatynibem. W dalszej części artykułu omówiono częstość występowania płynu opłucnowego u chorych na CML leczonych dazatynibem w I i II linii, czynniki ryzyka tego powikłania oraz standardy postępowania.

Słowa kluczowe: przewlekła białaczka szpikowa, dazatynib, płyn w jamie opłucnej

Hematologia 2014; 5, 3: 260–264

Abstract

Pleural effusion is the most frequent non-hematological side effect of dasatinib therapy in patients with chronic myelogenous leukemia (CML). A case report is presented of a patient suffering pleural effusion at grade 2 according to Common Terminology Criteria for Adverse Events, where adverse event occurred after 8 months of second-line dasatinib therapy. A detailed fluid analysis excluded infection etiology. Dasatinib was temporarily stopped and steroids together with a diuretic were introduced. Such treatment resulted in fluid resolution and the patient was then returned to the previous dose of dasatinib. This article discusses frequencies of these adverse events in CML patients treated with dasatinib as first- or second-line therapy along with the risk factors and treatment standards.

Key words: chronic myelogenous leukemia, dasatinib, pleural effusion

Hematologia 2014; 5, 3: 260–264

Wprowadzenie

Dazatynib — inhibitor kinazy tyrozynowej (TKI, *tyrosine kinase inhibitor*) BCR-ABL1 II generacji — ma ustaloną pozycję jako skuteczny lek I i II linii u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (CML, *chronic myelogenous leukemia*) w fazie przewlekłej (CP, *chronic phase*) [1–3]. To lek dobrze tolerowany, ale jego stosowanie może się wiązać z wystąpieniem pewnych charakterystycznych działań niepożądanych. Najczęstszym niehematologicznym objawem niepożądanym stosowania dazatynibu jest występowanie płynu w jamie opłucnej, który w 3.–4. stopniu nasilenia według CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) pojawia się u około 5% pacjentów [4]. Patogeneza tego powikłania nie jest wyjaśniona. Bierze się pod uwagę mechanizmy immunologiczne, a także hamowanie receptora beta dla płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR, *platelet derived growth factor receptor beta*), który ulega ekspresji na pericytach i jest zaangażowany w proces angiogenezy [5, 6]. W przypadku wystąpienia tego powikłania bardzo istotne jest szybkie wdrożenie właściwego postępowania terapeutycznego, które w większości przypadków umożliwia kontynuację terapii dazatynibem.

Opis przypadku

Mężczyzna w wieku 62 lat został przyjęty do Kliniki Hematologii Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w styczniu 2012 roku w celu przeprowadzenia diagnostyki podwyższonej liczby krwinek białych (WBC, *white blood cell*). W wywiadzie pacjent podawał nadciśnienie tętnicze stwierdzone około 10 lat temu, leczone trzema lekami hipotensyjnymi, dobrze kontrolowane, oraz cukrzycę typu 2 obecną od około 15 lat, lezoną terapią skojarzoną — preparatami doustnymi oraz insulinoterapią, a ponadto łagodny przerost gruczołu krokowego obecny od około 3 lat. W przeszłości chory miał kontakt z substancjami toksycznymi, w tym środkami ochrony roślin. W badaniu przedmiotowym stwierdzono powiększenie śledziony (dolny brzeg śledziony wyczuwalny 6 cm poniżej łuku żebrowego w lewej linii środkowo-obojęzycznej). Parametry morfologii krwi obwodowej były następujące: WBC 95 G/l, prawidłowe stężenie hemoglobiny (Hgb) 12,3 g/dl, prawidłowa liczba płytek krwi (PLT, *platelets*) 216 G/l. W rozmazie krwi obwodowej wykazano przesunięcie w lewo z obecnością: 1% blastów, 7% promielocytów, 11% mielocytów, 9% metamielocytów, 26% pałeczek, 29% gra-

nulocytów segmentowanych, 5% eozynofili, 2% bazofili, 5% limfocytów, 5% monocytów. W badaniu ultrasonograficznym (USG) jamy brzusznej opisano splenomegalię (wymiar podłużny śledziony 180 cm). W badaniu cytogenetycznym szpiku kostnego metodą prążkową stwierdzono obecność 100% metafaz z translokacją t(9;22) (q34;q11), a w badaniu metodą reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR, *polymerase chain reaction*) — 100% transkryptu *BCR-ABL1* p210 t(9;22)(q34;q11). Na podstawie wykonanych badań rozpoznano CML w CP (CP-CML). Według skal prognostycznych Sokala i Hasforda pacjenta należało zakwalifikować do grupy pośredniego ryzyka, natomiast zgodnie ze wskaźnikiem EUTOS — do grupy niskiego ryzyka.

Początkowo chory był leczony hydroksymocznikiem (HU, *hydroxyurea*) w dawce modyfikowanej zależnie od morfologii krwi obwodowej przez 3 miesiące, a następnie imatynibem (IM) w dawce 400 mg/dobę. Po 3 miesiącach leczenia IM stwierdzono całkowitą odpowiedź hematologiczną (CHR, *complete hematologic response*), minimalną odpowiedź cytogenetyczną (mCyR, *minimal cytogenetic response*) oraz brak większej odpowiedzi molekularnej (MMR, *major molecular response*) z obecnością 53,6% transkryptu *BCR-ABL1* w badaniu ilościowym reakcji łańcuchowej polimerazy w czasie rzeczywistym (RQ-PCR (*real-time quantitative PCR*)) krwi obwodowej. Odpowiedź, zgodnie z zaleceniami ELN (*European LeukemiaNet*) z 2008 roku, zdefiniowano jako suboptymalną [7]. Po 12 miesiącach leczenia IM obecna była CHR, natomiast nie uzyskano całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej (CCyR, *complete cytogenetic response*), w badaniu cytogenetycznym szpiku kostnego wykazano 32% metafaz z translokacją t(9;22)(q34;q11) i trisomią chromosomu 8, co świadczyło o ewolucji klonalnej. Odsetek transkryptu *BCR-ABL1* w badaniu metodą RQ-PCR we krwi obwodowej wynosił 14,6%, wykluczono obecność mutacji domeny kinazy BCR-ABL1. Chory twierdził, że IM przyjmował codziennie o stałej porze dnia.

Ze względu na niepowodzenie leczenia za pomocą IM po 12 miesiącach jego stosowania zmieniono TKI na dazatynib stosowany w dawce 100 mg/dobę. Po 3 miesiącach leczenia dazatynibem stwierdzano CHR, uzyskano CCyR oraz spadek ilości transkryptu *BCR-ABL1* z 14,6% do 0,24% stwierdzony w badaniu metodą RQ-PCR. Po 8 miesiącach terapii tym lekiem u chorego wystąpiła duszność spoczynkowa, nasilająca się przy próbach wysiłku fizycznego, a dodatkowo suchy kaszel. W badaniu przedmiotowym stwierdzono stłumienie odgłosu opukowego i ściszenie szmeru

pęcherzykowego po prawej stronie, do wysokości 6. żebra. Badanie radiologiczne klatki piersiowej wykazało obecność wolnego płynu w prawej jamie opłucnowej. Badanie ogólne płynu z jamy opłucnej wskazywało na jego wysiękowy charakter. W badaniu cytologicznym stwierdzono obecność obfitych skupisk limfocytów, pojedyncze hemosyderofagi i komórki międzybłonna, natomiast w badaniu immunofenotypowym — obecność odczynowych limfocytów T. W posiewie płynu opłucnowego nie wykazano wzrostu bakterii ani grzybów. Na podstawie oceny bezpośredniego preparatu mikroskopowego, badania genetycznego, badania mikrobiologicznego przy użyciu hodowli na podłożu Loewensteina-Jensena oraz hodowli w systemie BACTEC MicroMGIT wykluczono gruźlicę. Ocena echokardiograficzna serca nie wykazała cech nasilenia niewydolności serca, nie stwierdzono zaburzeń kurczliwości, ogólna frakcja wyrzutowa wynosiła 64%, nie stwierdzono cech nadciśnienia płucnego pod postacią poszerzenia prawego przedsionka, prawej komory i tętnicy płucnej. Stężenie N-końcowego propeptydu natriuretycznego typu B (NT-pro-BNP, *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*) w surowicy mieściło się w granicach normy i wynosiło 261,5 pg/ml (norma < 285 pg/ml). Rozmaz krwi obwodowej pacjenta był prawidłowy, w szczególności nie występowała limfocytoza (odsetek limfocytów wynosił 15%).

Nasilenie wysięku w prawej jamie opłucnej określono jako 2. stopień według 4. wersji CTCAE. Po krótkotrwałym odstawieniu dazatynibu, zastosowaniu leków moczopędnych (furosemid) oraz glikokortykosteroidów (20 mg/d. prednizonu) uzyskano ustąpienie duszności, a w kontrolnym badaniu radiologicznym klatki piersiowej opisano jedynie ślad płynu w prawym kącie przeponowo-żebrowym. Po 2 tygodniach przerwy ponownie włączono do leczenia dazatynib, w tej samej dawce 100 mg/dobę. W dalszej obserwacji nie wystąpił nawrót płynu w jamie opłucnowej. Po 12 miesiącach leczenia dazatynibem utrzymywały się CHR i CCyR, uzyskano spadek ilości transkryptu *BCR-ABL1* z 14,6% (moment włączenia dazatynibu) do 0,18%, stwierdzony w badaniu metodą RQ-PCR.

Dyskusja

Pojawienie się płynu w jamie opłucnej jest najczęstszym, poza infekcjami, niehematologicznym powikłaniem stosowania dazatynibu u pacjentów z CML [7]. W randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu klinicznym, w którym oceniano dazatynib w I linii leczenia chorych na CP-CML (DASISION,

Dasatinib versus Imatinib Study in Treatment – Naive CML-CP Patients), wysięk w jamie opłucnej o 1. lub 2. stopniu nasilenia odnotowano u 10% chorych otrzymujących dazatynib po 12 miesiącach obserwacji oraz u 12% chorych po 18 miesiącach obserwacji [8]. Natomiast płyn w jamie opłucnej o 3. lub 4. stopniu nasilenia obserwowano u 1% chorych. Mediana czasu do jego wystąpienia wynosiła 28 tygodni (zakres 4–88 tygodni). Wysięk w opłucnej był zwykle odwracalny i możliwy do opanowania po krótkotrwałym odstawieniu dazatynibu i zastosowaniu leków moczopędnych i/lub glikokortykosteroidów. Wśród chorych z obecnym płynem w jamie opłucnej otrzymujących dazatynib lek ten krótkotrwanie odstawiano u 73% (mediana 15 dni). Zmniejszenia dawki o jeden poziom wymagało 31% chorych. Dodatkowo 46% chorych otrzymywało leki moczopędne (mediana 64 dni), a 27% chorych — dodatkowo glikokortykosteroidy (mediana 29 dni). Jeden chory wymagał nakłucia jamy opłucnej. Po zastosowaniu odpowiedniego leczenia 23 chorych (88% chorych, u których wystąpił wysięk w jamie opłucnej) kontynuowało leczenie dazatynibem z dobrym efektem terapeutycznym (92% chorych osiągnęło CCyR). Skumulowane ryzyko wystąpienia wysięku w jamie opłucnowej (wszystkie stopnie ciężkości) wynosiło 10% po 12 miesiącach, 14% po 24 miesiącach, 19% po 36 miesiącach i 24% po 48 miesiącach.

Wyniki 6-letniej obserwacji pacjentów uczestniczących w badaniu 3 fazy CA180-034, do którego włączono 670 chorych w CP-CML opornych na IM lub nietolerujących tego leku, wskazały na to, że związanym ze stosowaniem dazatynibu najczęstszym niehematologicznym objawem niepożądanym o 3. i 4. stopniu nasilenia były infekcje (6%) i płyn w jamach opłucnych (5%) [9]. Po 6 latach u 7% chorych przyjmujących dazatynib w dawce 100 mg raz/dobę płyn w jamach opłucnych był przyczyną decyzji o zmianie terapii. Na podstawie danych pochodzących z randomizowanego, wieloośrodkowego badania klinicznego, w którym oceniano dazatynib w 2. linii leczenia CP-CML u chorych opornych na IM lub nietolerujących tego leku (START, *SRC/ABL Tyrosine Kinase Inhibition Activity Research Trials*), płyn w jamie opłucnej i wysięk w osierdziu o 3. lub 4. stopniu nasilenia stwierdzono, odpowiednio, u 7% i 2% chorych [10]. Łącznie wysięk opłucnowy o wszystkich stopniach nasilenia obserwowano u 17 % chorych.

Analiza czynników zwiększających ryzyko pojawienia się płynu w jamie opłucnej wykazała, że ryzyko tego powikłania podwyższają: większa dawka dazatynibu i schemat dawkowania co 12 godzin,

starszy wiek pacjenta, bardziej zaawansowana faza choroby, choroby serca i płuc w wywiadzie, hipercholesterolemia, nadciśnienie tętnicze, wysypka skórna podczas leczenia dazatynibem i choroby autoimmunizacyjne w wywiadzie [5, 11].

Wysiłek w jamie opłucnej wymaga szybkiej diagnostyki i wdrożenia odpowiedniego leczenia. Chorego przyjmującego dazatynib należy poinformować o konieczności zgłaszania duszności czy suchego kaszlu w trakcie leczenia. U osób zgłaszających duszność, suchy kaszel zaleca się wykonanie badania radiologicznego klatki piersiowej [12]. Po potwierdzeniu w badaniu radiologicznym wysięku w jamie opłucnej leczenie dazatynibem należy przerwać do czasu ustąpienia objawów. Ponadto należy rozważyć zastosowanie leków moczopędnych i/lub glikokortykosteroidów [12, 13]. Podawanie leków moczopędnych można kontynuować dłużej w celu zapobieżenia ponownemu wystąpieniu wysięku. Wysiłek o 3. lub 4. stopniu nasilenia w jamie opłucnej może wymagać włączenia glikokortykosteroidów, leków moczopędnych, drenażu jamy opłucnowej i tlenoterapii [12, 13].

Po wyleczeniu pierwszego epizodu wysięku o 1.–2. stopniu nasilenia zaleca się wznowienie podawania dazatynibu w tej samej dawce. W przypadku nawrotu wskazany jest powrót do mniejszej dawki. U chorych w CP-CML, którzy otrzymywali dawkę 100 mg raz/dobę, zaleca się jej zmniejszenie do 80 mg raz/dobę, z kolejnym zmniejszeniem dawki do 50 mg raz/dobę. Pacjenci w bardziej zaawansowanych fazach choroby — akceleracji (AP, *accelerated phase*) i blastycznej (BP, *blastic phase*) — lub z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL, *acute lymphoblastic leukemia*) Ph+, którzy otrzymywali dazatynib w dawce 140 mg raz/dobę, zaleca się jej zmniejszenie do 100 mg raz/dobę, z kolejnym zmniejszeniem do 80 mg raz/dobę, jeśli jest to konieczne. W przypadku wystąpienia płynu o 3. lub 4. stopniu nasilenia leczenie należy wznowić w dawce zmniejszonej o jeden poziom. Kolejny ciężki epizod wysięku w jamie opłucnej wymaga stałego odstawienia dazatynibu i zmiany na inny TKI [11–14].

Pojawienie się płynu w jamie opłucnowej w trakcie leczenia dazatynibem może mieć charakter zarówno wysięku, jak i przesięku. Jeśli jest wykonywana punkcja opłucnej, to uzyskany płyn należy poddać badaniom biochemicznemu, mikrobiologicznemu, cytologicznemu i innym w razie potrzeby, by wykluczyć inną niż polekowa przyczynę obecności płynu. Bardzo rzadkim (ok. 1% chorych) powikłaniem stosowania tego leku jest tętnicze nadciśnienie płucne (PAH, *pulmonary arterial hypertension*). Na podstawie analizy

zachorowań na nadciśnienie płucne odnotowanych we francuskim rejestrze, w okresie od listopada 2006 roku do września 2010 roku, Montani i wsp. [15] wykazali, że u chorych na PAH w przebiegu leczenia dazatynibem wysięk opłucnowy poprzedził wystąpienie PAH u 66% pacjentów. W związku z tym faktem u chorych, u których w trakcie tej terapii stwierdza się płyn w jamie opłucnej, należy wykonać badanie echokardiograficzne serca i oznaczenie stężenia NT-pro-BNP, by wykluczyć możliwość PAH.

U opisywanego pacjenta wiek i nadciśnienie tętnicze były czynnikami ryzyka wystąpienia wysięku opłucnowego w trakcie leczenia dazatynibem. Szczegółowa diagnostyka pozwoliła wykluczyć infekcyjne tło powikłania, a w badaniu echokardiograficznym serca nie wykazano cech nadciśnienia płucnego. Wdrożenie właściwego postępowania spowodowało ustąpienie powikłania i umożliwiło dalsze skuteczne leczenie choroby podstawowej. Należy podkreślić, że wystąpienie płynu w jamie opłucnej często wiąże się z dobrą odpowiedzią na terapię. Eskazan i wsp. [16] stwierdzili, że wśród chorych na CML leczonych dazatynibem w 2. linii wystąpienie płynu w jamie opłucnej o 1. i 2. stopniu nasilenia wiązało się z większymi odsetkami uzyskiwanych CCyR, MMR i dłuższym czasem wolnym od progresji choroby.

Podsumowanie

Podsumowując, wysięk opłucnowy jest najczęstszym, obok infekcji, niehematologicznym powikłaniem stosowania dazatynibu u chorych na CML. Po wystąpieniu działania niepożądanego i określeniu stopnia jego nasilenia najistotniejsze w procesie decyzyjnym jest odpowiednie zarządzanie dalszą terapią za pomocą TKI, tak by uniknąć zbyt pochopnego odstawiania leków i ograniczania możliwości terapeutycznych u chorego w przyszłości. Należy pamiętać, że u większości pacjentów czasowe odstawienie dazatynibu oraz zastosowanie leków moczopędnych i/lub glikokortykosteroidów powoduje ustąpienie wysięku, co umożliwia dalszą terapię tym inhibitorem.

Piśmiennictwo

1. Talpaz M., Shah N.P., Kantarjian H. i wsp. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 2531–2541.
2. Hochhaus A., Baccarani M., Deininger M. i wsp. Dasatinib induces durable cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase with resistance or intolerance to imatinib. *Leukemia* 2008; 22: 1200–1206.

3. Kantarjian H., Shah N.P., Hochhaus A. i wsp. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 2260–2270.
4. Valent P. Severe adverse events associated with the use of second-line BCR/ABL tyrosine kinase inhibitors: preferential occurrence in patients with comorbidities. *Haematologica.* 2011; 96: 1395–1397.
5. de Lavallade H., Punnialingam S., Milojkovic D. i wsp. Pleural effusions in patients with chronic myeloid leukaemia treated with dasatinib may have an immune-mediated pathogenesis. *Br. J. Haematol.* 2008; 141: 745–747.
6. Lombardo L.J., Lee F.Y., Chen P. i wsp. Discovery of N-(2-chloro-6-methyl-phenyl)-2-(6-(4-(2-hydroxyethyl)-piperazin-1-yl)-2-methylpyrimidin-4-ylamino)thiazole-5-carboxamide (BMS-354825), a dual Src/Abl kinase inhibitor with potent antitumor activity in preclinical assays. *J. Med. Chem.* 2004; 47: 6658–6661.
7. Baccarani M., Cortes 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.
8. Kantarjian H.M., Shah N.P., Cortes J.E. i wsp. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood* 2012; 119: 1123–1129.
9. Shah N.P., Guilhot F., Cortes J.E. i wsp. Long-term outcome with dasatinib after imatinib failure in chronic-phase chronic myeloid leukemia: follow-up of a phase 3 study. *Blood* 2014; 123: 2317–2324.
10. Pavlů J., Marin D. Dasatinib and chronic myeloid leukemia: two-year follow-up in eight clinical trials. *Clin. Lymphoma Myeloma* 2009; 9: 417–424.
11. Latagliata R., Breccia M., Fava C. i wsp. Incidence, risk factors and management of pleural effusion during dasatinib treatment In unselected elderly patients with chronic myelogenous leukemia. *Hematol. Oncol.* 2013; 31: 103–109.
12. Sprycel (dasatinib) tablets, summary of products characteristics. September 2012.
13. Lewandowski K., Sacha T., Żolnierowicz J., Warzocha K. Zarządzanie objawami niepożądanymi inhibitorów kinaz tyrozynowych u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową. W: Warzocha K. (red.). Biblioteka czasopisma *Hematologia* nr 1. Przewlekła białaczka szpikowa. Via Medica, Gdańsk 2013: 71–87.
14. O'Brien S., Deininger M., Pinilla-Ibarz J. i wsp. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines) chronic myelogenous leukemia. Version 3.2014 (on-line): http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cml.pdf
15. Montani D., Bergot E., Günter S. i wsp. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation* 2012; 125: 2128–2137.
16. Eskazan A.E., Eyice D., Kurt E.A. i wsp. Chronic myeloid leukemia patients who develop grade I/II pleural effusion under second-line dasatinib have better responses and outcomes than patients without pleural effusion. *Leuk. Res.* 2014; 38: 781–787.