

Większa odpowiedź molekularna uzyskana w rezultacie leczenia nilotinibem u chorego na przewlekłą białaczkę szpikową z toksycznością hematologiczną towarzyszącą leczeniu imatynibem i dazatynibem

Major molecular response achieved after nilotinib therapy in the patient suffering from chronic myeloid leukemia with hematologic toxicity associated with imatinib and dasatinib therapy

Tomasz Sacha

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

Streszczenie

Jedną z przyczyn niepowodzenia leczenia inhibitorami kinaz tyrozynowych (TKI) może być toksyczność hematologiczna, która bywa przyczyną czasowego odstawiania inhibitorów oraz zmniejszenia ich dawek. W niniejszej pracy opisano przypadek chorego, u którego podczas stosowania imatynibu oraz dazatynibu wystąpiła toksyczność hematologiczna w postaci niedokrwistości, neutropenii 3. stopnia i małopłytkowości 3. stopnia. Częste i długotrwałe odstawienia tych leków oraz konieczność znacznego zmniejszenia dawki dazatynibu były przyczyną nieuzyskania optymalnej odpowiedzi na leczenie. W toku leczenia nilotinibem ustąpiły objawy toksyczności hematologicznej i uzyskano całkowitą odpowiedź cytogenetyczną, a następnie większą odpowiedź molekularną. Powtarzająca się toksyczność hematologiczna, towarzysząca terapii drugiego rzutu TKI II generacji, nie wyklucza możliwości dobrej tolerancji leczenia kolejnym inhibitorem. Podjęcie takiej próby leczenia stwarza szansę na uzyskanie dobrej odpowiedzi terapeutycznej.

Słowa kluczowe: przewlekła białaczka szpikowa, inhibitory kinaz tyrozynowych, toksyczność hematologiczna

Hematologia 2011; 2, supl. B: 15–18

Abstract

Hematologic toxicity associated with tyrosine kinase inhibitors (TKI) administration could be the cause of treatment failure due to transient therapy interruptions and drug dose reductions. The case of patient with hematologic toxicity (anemia, grade 3 neutropenia and thrombocytopenia) of imatinib and dasatinib therapy is presented. Frequent and long-lasting treatment interruptions and significant dasatinib dose reduction resulted in non optimal response. The hematologic toxicity resolved completely under nilotinib therapy and complete cytogenetic

response followed by major molecular response has been achieved. Recurrent hematologic toxicity associated with second generation TKI used as a second-line treatment does not exclude a good tolerance of therapy with the next available inhibitor, which creates a chance for good response.

Key words: chronic myeloid leukemia, tyrosine kinase inhibitors, hematologic toxicity

Hematologia 2011; 2, supl. B: 15–18

Wprowadzenie

Rokowanie u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (CML, *chronic myeloid leukemia*) zmieniło się po wprowadzeniu do leczenia inhibitorów kinaz tyrozynowych (TKI, *tyrosine kinase inhibitors*). Bardzo dobre wyniki badań klinicznych prowadzonych z zastosowaniem pierwszego z nich — imatynibu (IM) [1, 2] zaowocowały rejestracją leku i ustanowieniem leczenia z jego wykorzystaniem jako optymalnej terapii pierwszego rzutu CML w fazie przewlekłej. Jednak już wkrótce po rozpoczęciu badania IRIS (*International Randomized Study of Interferon and STI571*), w którym oceniano skuteczność IM w porównaniu z leczeniem interferonem alfa w skojarzeniu z arabinozydem cytozyny w dużej grupie pacjentów, raportowano, że u wielu chorych otrzymujących IM nie udaje się uzyskać optymalnych wyników terapii. Około 30% chorych nie uzyskuje całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej (CCyR, *complete cytogenetic response*) w pierwszym roku leczenia [3], a około 10% pacjentów traci uzyskaną uprzednio CCyR [4]. Do przyczyn niepowodzenia leczenia, poza nieprzestrzeganiem zaleceń dotyczących przyjmowania leku oraz różnorodnych mechanizmów oporności, należy zaliczyć pojawianie się toksyczności towarzyszącej terapii, która uniemożliwia stosowanie skutecznej dawki leku. Toksyczność hematologiczna podczas leczenia TKI może się wyrażać niedokrwistością, małopłytkowością i/lub neutropenią. Małopłytkowość i neutropenia są powodem czasowego zaprzestania leczenia lub zmniejszenia dawek stosowanych leków, co może zmniejszać skuteczność terapii i zwiększać ryzyko progresji choroby. Inhibitory kinaz tyrozynowych II generacji są stosowane w leczeniu chorych opornych na IM oraz pacjentów nietolerujących go [5].

W pracy przedstawiono przypadek chorego, u którego powtarzające się epizody małopłytkowości i neutropenii były przyczyną częstego odstawiania IM i zmiany leczenia na dazatynib, co skutkowało brakiem osiągnięcia optymalnych wyników leczenia według rekomendacji Europejskiej Sieci Białaczkowej (ELN, *European LeukemiaNet*) [5].

W rezultacie podjętej próby leczenia kolejnym TKI II generacji — nilotynibem uzyskano większą odpowiedź molekularną (MMR, *major molecular response*).

Opis przypadku

Mężczyzna w wieku 79 lat z CML w fazie przewlekłej, rozpoznana w styczniu 2006 roku, odbywał konsultację po 9-miesięcznym okresie przyjmowania hydroksymocznika w średniej dawce 1000 mg/dobę. W badaniu cytogenetycznym stwierdzono obecność chromosomu Filadelfia (Ph, *Philadelphia*) we wszystkich analizowanych 20 metafazach, zaś w badaniu molekularnym wykryto transkrypt genu *BCR/ABL1* o typie b3a2. Obliczone wskaźniki rokownicze Sokala i Hasforda umiejscawiały chorego w grupie wysokiego ryzyka. W chwili konsultacji u chorego stwierdzono całkowitą odpowiedź hematologiczną (CHR, *complete hematologic response*). Po odstawieniu hydroksymocznika wdrożono IM w dawce 400 mg/dobę. W ciągu pierwszych 6 miesięcy terapii doszło do rozwoju niedokrwistości wymagającej przetoczenia 4 j. koncentratu krwinek czerwonych (KKCz) oraz 3-krotnie do spadku liczby płytek krwi (PLT, *platelets*) poniżej 50 G/L, co wymagało czasowego odstawienia leku. U chorego wykluczono inne niż związane z lekiem przyczyny niedokrwistości, nie występowały również objawy skazy krwotocznej. Sumaryczny okres odstawienia leku w ciągu 6 miesięcy wyniósł 15 tygodni. Po pół roku leczenia utrzymywała się CHR, w badaniu cytogenetycznym chromosom Ph wykryto w 90% analizowanych 30 metafaz, a liczba transkryptu genu *BCR/ABL1* w ilościowym badaniu polimerazowej reakcji łańcuchowej w czasie rzeczywistym (RQ-PCR, *real-time quantitative polymerase chain reaction*) wynosiła 5,69% (IS, *International Scale*).

W czasie dalszego 3-miesięcznego leczenia kolejny raz doszło do małopłytkowości (< 50 G/L) oraz neutropenii (< 1 G/L), wymuszających odstawienie IM. Po 3 tygodniach, kiedy ustąpiły małopłytkowość i neutropenia, wdrożono leczenie dazatynibem w dawce 100 mg/dobę. Lek był dobrze tolerowany. W toku dalszego leczenia chory wymagał przetoczenia 4 j.

KKCz z powodu nasilenia niedokrwistości. Po pierwszym epizodzie neutropenii (< 1 G/L) i czasowym odstawieniu leku rozpoczęto stosowanie raz w tygodniu czynnika wzrostu stymulującego wzrost kolonii granulocytów (G-CSF, *granulocyte-colony stimulating factor*), w dawce $5 \mu\text{g}/\text{kg}$ mc., uzyskując stabilną liczbę neutrofilów powyżej 1 G/L. W trakcie leczenia kilkakrotnie dochodziło do spadku liczby PLT (< 50 G/L), co wymagało czasowego odstawienia leku i stopniowego zmniejszenia jego dawki do 40 mg/dobę. Po 3 oraz po 6 miesiącach leczenia pacjent nadal pozostawał w CHR. W badaniu cytogenetycznym chromosom Ph wykryto we wszystkich 20 analizowanych metafazach, a liczba transkryptu genu *BCR/ABL1* wynosiła odpowiednio 15,42% i 14,49% [IS]. W wykonanym badaniu bezpośredniego sekwencjonowania nie wykryto mutacji genu *ABL*.

Wobec braku optymalnej odpowiedzi na leczenie oraz małopłytkowości pojawiającej się w trakcie leczenia dawką zmniejszoną do 40 mg/dobę, zdecydowano o odstawieniu dazatynibu i wdrożeniu nilotynibu w dawce 2 razy 400 mg/dobę. Lek był dobrze tolerowany; odstawiono G-CSF z powodu prawidłowej liczby neutrofilów. Do ponownego epizodu małopłytkowości (< 50 G/L) doszło po 3 miesiącach leczenia. Jednocześnie zaobserwowano spadek liczby transkryptu genu *BCR/ABL1* do 4,75% [IS]. Po drugim epizodzie małopłytkowości zmniejszono dawkę nilotynibu do 600 mg/dobę (po 9 miesiącach leczenia dawką 800 mg/d.). Od tego czasu nie obserwowano małopłytkowości ani neutropenii wymagających odstawienia leku. Po roku leczenia u chorego osiągnięto CCyR, a po 27 miesiącach — MMR.

Dyskusja

Występowanie działań niepożądanych podczas leczenia TKI może istotnie wpływać na skuteczność leczenia CML. Mimo zakładanej selektywności powyższych leków, blokowanie innych niż *bcr/abl* kinaz tyrozynowych doprowadza do wielu działań niepożądanych, w tym do objawów toksyczności hematologicznej, wyrażającej się: niedokrwistością, leukopenią, neutropenią i małopłytkowością. Imatynib blokuje kinazę Abl, kinazę receptora płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR, *platelet-derived growth factor receptor*) i kinazę receptora czynnika wzrostu komórek macierzystych c-kit (*c-kit, stem cell factor receptor*). Uważa się, że zwłaszcza zablokowanie kinazy c-kit wywołuje mielosupresję, a jej nasilenie wydaje się korelować z siłą jej blokowania przez TKI [6, 7].

Niedokrwistość rzadko bywa przyczyną odstawienia TKI, natomiast małopłytkowość i neutropenia, jeśli osiągają stopień 3. lub 4. według CTC (*Common Toxicity Criteria*), stanowią wskazanie do przerwy w leczeniu, a jeśli powtarzają się często, wówczas są powodem zmniejszenia dawek inhibitorów lub całkowitego ich odstawienia. W badaniu IRIS neutropenia 3. stopnia, w której bezwzględna liczba neutrofilów (ANC, *absolute neutrophil count*) wynosi poniżej 1 G/L, i stopnia 4. (ANC $< 0,5$ G/L) wystąpiła odpowiednio u 11% i 2% pacjentów. Małopłytkowość 3. stopnia (liczba PLT < 50 G/L) oraz 4. stopnia (liczba PLT < 10 G/L) występowała odpowiednio u 7% i 1% pacjentów. Niedokrwistość 3. stopnia (stężenie hemoglobiny < 8 g/dl) stwierdzono u 3% pacjentów [3].

Objawy mielosupresji obserwuje się także podczas stosowania TKI II generacji. Neutropenia, małopłytkowość i niedokrwistość 3. lub 4. stopnia wystąpiły u odpowiednio 23–33%, 22–35% i 10% pacjentów otrzymujących dazatynib w dawce 100 mg/dobę, w ramach badania II fazy [8, 9]. Podobnie neutropenię i małopłytkowość 3. lub 4. stopnia obserwowano odpowiednio u 13–31% i 12–30% chorych na CML w fazie przewlekłej, otrzymujących nilotynib w ramach badania II fazy [10, 11].

W celu obniżenia ryzyka pojawiania się neutropenii wymagającej czasowego odstawienia TKI podejmowano próby stosowania G-CSF. U przyjmujących go pacjentów, w dawce utrzymującej liczbę neutrofilów powyżej 1 G/L, odsetek czasu odstawienia IM podczas terapii wyniósł 6% w porównaniu z 21% u chorych nieotrzymujących G-CSF. Skutkowało to większym odsetkiem uzyskiwanych CCyR w grupie chorych otrzymujących G-CSF [12]. Podobne zjawisko obserwowano u chorych leczonych dazatynibem [13]. Bardzo ważną obserwacją poczynioną w trakcie tych badań jest to, że u pacjentów otrzymujących G-CSF nie odnotowano zwiększenia częstości nawrotów, co sugeruje, że jego stosowanie nie zakłóca przeciwbiałaczkowej aktywności TKI. U chorych z małopłytkowością 3. lub 4. stopnia testowano między innymi interleukinę-11 (*oprelvekin*). Chociaż doświadczenie dotyczące tego leku jest niewielkie, to wydaje się on skuteczny i bezpieczny w tym wskazaniu [13–15]. Pewne nadzieje wiąże się także ze stosowaniem preparatów eltrombopagu i romiplostymu. Analiza częstości występowania toksyczności hematologicznej w przebiegu badań II fazy nad zastosowaniem TKI II generacji u chorych nietolerujących IM wskazuje, że do powtórzenia danego działania niepożądanego dochodzi średnio u około 30% pacjentów. Dotyczy to zarówno chorych otrzymujących

jako lek drugiego rzutu dazatynib, jak i nilotynib [8–11]. Dazatynib blokuje kinazę c-kit około 10-krotnie silniej niż nilotynib. Z tego faktu teoretycznie powinien wynikać wniosek, że dazatynib działa o wiele bardziej mielosupresyjnie niż nilotynib, jednak różnice w częstości wywoływanych objawów mielosupresji między tymi dwoma lekami nie są aż tak wyraźne, co uwidoczono także podczas badań nad stosowaniem TKI II generacji w pierwszym rzucie u chorych na CML [16, 17]. Dzieje się tak między innymi dlatego, że siłę blokującego działania danej kinazy ocenia się w warunkach *in vitro* i efekt ten jest modyfikowany *in vivo* przez wiele czynników specyficznych dla indywidualnego chorego. Dlatego, zgodnie z rekomendacjami ELN, w obliczu pojawienia się nietolerancji IM w postaci toksyczności hematologicznej należy zastosować inhibitor II generacji [5], a po ewentualnym powtórzeniu się działań niepożądanych można zamienić dotychczas stosowany TKI na kolejny dostępny, licząc na ustąpienie objawów mielosupresji. Takie postępowanie zastosowano u chorego, którego przypadek opisano wyżej. Podczas leczenia nilotynibem, zastosowanym po stwierdzeniu nietolerancji hematologicznej IM i dazatynibu, ustąpiły objawy mielosupresji i osiągnięto stabilną MMR.

Piśmiennictwo

1. Druker B.J., 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.
2. Kantarjian H., Sawyers C., Hochhaus A. i wsp. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 645–652.
3. 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.
4. Druker B.J., Guilhot F., O'Brien S. i wsp. Long-term benefits of imatinib (IM) for patients newly diagnosed with chronic myelogenous leukemia in chronic phase (CML-CP): the 5-year update from the IRIS study. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: abstrakt 6506.
5. 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.
6. Druker B.J., Tamura S., Buchdunger E. i wsp. Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. *Nat. Med.* 1996; 2: 561–566.
7. Druker B.J., Sawyers C.L., 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 [errata opublikowano w: *N. Engl. J. Med.* 2001; 345: 232].
8. Shah N., Kim D.W., Kantarjian H.M. i wsp. Dasatinib 50 mg or 70 mg BID compared to 100 mg or 140 mg QD in patients with CML in chronic phase (CP) who are resistant or intolerant to imatinib: one-year results of CA180034. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25 (supl. 18): abstrakt 7004.
9. Shah N.P., Kim D.W., Kantarjian H. i wsp. Potent, transient inhibition of BCR-ABL with dasatinib 100 mg daily achieves rapid and durable cytogenetic responses and high transformation-free survival rates in chronic phase chronic myeloid leukemia patients with resistance, suboptimal response or intolerance to imatinib. *Hematologica* 2010; 95: 232–240.
10. le Coutre P., Bhalla K., Giles F. i wsp. A phase II study of nilotinib, a novel tyrosine kinase inhibitor administered to imatinib-resistant and -intolerant patients with chronic myelogenous leukemia (CML) in chronic phase (CP). *Blood* 2006; 108: abstrakt 165.
11. Kantarjian H., Giles F.G., Bhalla K.N.P. i wsp. Update on imatinib-resistant chronic myeloid leukemia patients in chronic phase (CML-CP) on nilotinib therapy at 24 months: clinical response, safety, and long-term outcomes. *Blood* 2009; 114: abstrakt 1129.
12. Mauro M.J., Kurilik G., Balleisen S. i wsp. Myeloid growth factors for neutropenia during imatinib mesylate (STI571) therapy for CML: preliminary evidence of safety and efficacy. *Blood* 2001; 98: abstrakt 584.
13. Quintas-Cardama A., Kantarjian H.M., Nicaise C. i wsp. Cytopenias in patients (pts) with chronic myelogenous leukemia (CML) in chronic phase (CP) treated with dasatinib (Sprycel®): clinical features and management, including outcome after hematopoietic growth factor therapy. *Blood* 2006; 108: abstrakt 2163.
14. Aribi A.M., Kantarjian H., Ault P. i wsp. The effect of interleukin-11 (oprelvekin, Neumega®) on thrombocytopenia associated with tyrosine kinase inhibitors (TKI) in patients with chronic myeloid leukemia (CML). *Blood* 2006; 108: abstrakt 2148.
15. Bussel J.B., Kuter D.J., George J.N. i wsp. AMG 531, a thrombopoiesis stimulating protein, for chronic ITP. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 1672–1681 [errata opublikowano w: *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 2054].
16. Kantarjian H., Shah N.P., Cortes J.E. Dasatinib or imatinib (IM) in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP): Two-year follow-up from DASISION. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29 (supl.): abstrakt 6510.
17. Hochhaus A., Saglio G., le Coutre P. Superior efficacy of nilotinib compared with imatinib in newly-diagnosed patients with chronic myeloid leukemia in chronic (CML-CP): ENESTnd minimum 24-month follow-up. *EHA* 2011: abstrakt 0484.