

## Skuteczne leczenie dazatynibem 18-letniej chorej na przewlekłą białaczkę szpikową oporną na imatynib w leczeniu 1. linii

Successful treatment with dasatinib of 18-years-old patient with chronic myelogenous leukemia who relapsed after the 1<sup>st</sup>-line therapy with imatinib

Ilona Seferyńska, Krzysztof Warzocha

Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

### Streszczenie

Przewlekła białaczka szpikowa (CML) jest rzadko rozpoznawanym nowotworem u dzieci i młodych osób. Uważa się, że osoby poniżej 18 roku życia powinny być leczone z powodu CML tak, jak osoby dorosłe. Utrudnieniem jest jednak brak rejestracji inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI) II generacji w leczeniu chorych poniżej 18. roku życia w niektórych krajach, w tym w Polsce. Przedstawiono przypadek pacjentki, u której CML rozpoznano w 16. roku życia. Wdrożono leczenie imatynibem, ale było nieskuteczne. Z powodów formalnych nie było możliwości włączenia TKI II generacji. Przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych również było niemożliwe z powodu braku dawcy. Kontynuowano podawanie imatynibu w zwiększonej dawce, mimo złej tolerancji leczenia. W 13. miesiącu od ustalonego rozpoznania chora osiągnęła pełnoletność i możliwe było włączenie dazatynibu według programu leczenia dla dorosłych. Po 3 miesiącach leczenia uzyskano całkowitą remisję cytogenetyczną i większą molekularną; podobny stan utrzymuje się po 9 miesiącach.

**Słowa kluczowe:** przewlekła białaczka szpikowa, leczenie dzieci i młodzieży

*Hematologia* 2015; 6, 2: 209–212

### Abstract

Children and adolescents rarely suffer from chronic myelogenous leukaemia (CML). Nonetheless, we assert that those aged below 18 years with this disease should be treated as adults, especially that in some countries (including Poland), official regulations still forbid treating such patients with 2<sup>nd</sup> generation tyrosine kinase inhibitors (TKI). To support this view, we present a case study of a 16-year-old female patient with CML in whom initial treatment with imatinib had proved unsuccessful. She was thus prevented from receiving 2<sup>nd</sup> generation TKI and also allogeneic haematopoietic stem cell transplantation was impossible, as a donor could not be found. Imatinib treatment was therefore continued at a higher dose, despite its poor tolerance. Thirteen months after diagnosis, the patient attained adulthood and thence an adult programme of dasatinib, treatment was initiated. After 3 months, complete cytogenetic and major molecular remission was achieved and after 9 months this state of affairs has been maintained.

**Key words:** chronic myelogenous leukaemia, treatment for children and adolescents

*Hematologia* 2015; 6, 2: 209–212

**Adres do korespondencji:** Ilona Seferyńska, Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, ul. Indiry Gandhi 14, 02–776 Warszawa, tel. 22 349 63 34, e-mail: iseferynska@wp.pl

## Wprowadzenie

Przewlekła białaczka szpikowa (CML, *chronic myelogenous leukemia*) rzadko jest rozpoznawana u dzieci i osób poniżej 18. roku życia, stanowi 2–3% białaczek u dzieci [1]. Utrudnia to przeprowadzenie badań klinicznych i opracowanie rekomendacji leczenia. Brakuje danych ilustrujących porównanie skuteczności i toksyczności leczenia przeszczepieniem allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) z przewlekłym leczeniem inhibitorami kinazy tyrozynowej (TKI, *tyrosine kinase inhibitors*). Autorzy dostępnych publikacji wskazują, że optymalnym leczeniem CML u dzieci jest leczenie za pomocą TKI według zasad ustalonych dla osób dorosłych przez ELN (*European LeukemiaNet*) [2, 3]. W rekomendacjach ELN nie różnicuje się sposobu leczenia zależnie od wieku chorego. Leczenie za pomocą allo-HSCT powinno być przeprowadzone u dzieci w przypadku niepowodzenia leczenia TKI II generacji [4]. W leczeniu dzieci i młodych osób w Polsce jest zarejestrowany imatynib jako leczenie I linii. W naszym kraju TKI II generacji nie mają rejestracji w leczeniu chorych poniżej 18. roku życia, co powoduje trudności formalne z zastosowaniem tych leków w leczeniu młodych osób.

## Opis przypadku

U 16-letniej uczennicy, dotychczas zdrowej, pod koniec 2012 roku wystąpiły: osłabienie, nietolerancja wysiłku fizycznego, senność, nadmierna potliwość, chudnięcie. Zauważyła także znaczne powiększanie się obwodu brzucha. Z tego powodu zgłosiła się do lekarza rodzinnego. W wykonanej ambulatoryjnie morfologii krwi stwierdzono leukocytozę wynoszącą 248 G/l, stężenie hemoglobiny równe 9,6 g/dl oraz liczbę płytek krwi 984 G/l, a w wykonanym badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej — splenomegalię 30 cm w osi długiej; 9 grudnia 2012 roku chorą skierowano do kliniki onkohematologii dziecięcej. W czasie przyjęcia do kliniki chora była w średnim stanie ogólnym; poza wymienionymi wyżej nieprawidłowościami stwierdzono wysoką aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH, *lactate dehydrogenase*), wynoszącą 2573 j./l, stężenie kwasu moczowego równe 8,6 mg/dl, w rozmazie krwi obwodowej natomiast: odsetek mieloblastów — 2%, promielocytów — 10%, mielocytów — 18%, metamielocytów — 11%, neutrofilów pałeczkowatych — 18%, neutrofilów podzielonych — 28%, eozynofiliów

— 4%, bazofilów — 6%, limfocytów — 2%, monocytów — 1%, erytroblastów — 2%. W mielogramie stwierdzono bogaty szpik z łącznym odsetkiem komórek układu granulocytowego wynoszącym 95%. Badanie kariotypu wykazało obecność chromosomu Filadelfia (Ph, *Philadelphia*) w 91% badanych metafaz, w badaniu fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH, *fluorescence hybridization in situ*) stwierdzono obecność genu fuzyjnego *BCR-ABL1* w 95% analizowanych jąder interfazowych, a badanie molekularne wykazało obecność genu hybrydowego *BCR-ABL1* (p210). Ustalono rozpoznanie CML *BCR-ABL1*-dodatniej w fazie przewlekłej. Wskaźnik Sokala wynosił 0,65 (niski), wskaźnik Hasforda — 103,8 (niski). Przez kolejne 13 miesięcy, do czasu osiągnięcia pełnoletności, chora pozostawała pod opieką ośrodka pediatrycznego.

Od 13 grudnia 2012 roku zlecono leczenie imatynibem w dawce 300 mg/m<sup>2</sup>, czyli 500 mg/dobę. Leczenie było źle tolerowane przez chorą; odczuwała bóle kostno-mięśniowe o różnej lokalizacji, bóle zębów, głowy, nudności, senność. Po kilku tygodniach przyjmowania leku objawy niepożądane zmniejszyły się, ale nie ustąpiły całkowicie. W ocenie wykonanej po 3 miesiącach podawania imatynibu stwierdzano całkowitą remisję hematologiczną (CHR, *complete hematologic response*), brak odpowiedzi cytogenetycznej (CyR, *cytogenetic response*) (w kariotypie — Ph+ w 97% metafaz, w badaniu metodą FISH — fuzję *BCR-ABL1* w 69% badanych jąder interfazowych), w badaniu molekularnym — obecność 21,4% transkryptu *BCR-ABL1*. Ten typ odpowiedzi, według kryteriów ELN z 2009 roku, należy określić jako odpowiedź suboptymalną, a według kryteriów z 2013 roku jest to niepowodzenie leczenia. Zdecydowano wówczas o kontynuacji podawania imatynibu.

Po 6 miesiącach leczenia stwierdzono CHR, w kariotypie — w 93% metafaz obecny chromosom Ph+, w badaniu metodą FISH w 50% analizowanych jąder interfazalnych — fuzję *BCR-ABL1*, w badaniu molekularnym natomiast — 15,2% transkryptu *BCR-ABL1* w komórkach krwi obwodowej. Typ odpowiedzi, według kryteriów ELN z 2009 roku, oceniano jako niepowodzenie terapii. Kontynuowano jednak leczenie imatynibem. Chora nie ma rodzeństwa; została zakwalifikowana do allo-HSCT od dawcy niespokrewnionego i rozpoczęto procedurę poszukiwania dawcy. Po 9 miesiącach leczenia stwierdzono CHR, w kariotypie 88% metafaz Ph+, w badaniu metodą FISH w 56,5% analizowanych jąder interfazalnych obecność fuzji *BCR-ABL1*, w badaniu molekularnym zaś 36,2% transkryptu *BCR-ABL1* (w szpiku). Ze względu

**Tabela 1.** Odpowiedź cytogenetyczna (kariotyp) i molekularna (metoda reakcji łańcuchowej polimerazy w czasie rzeczywistym) w czasie leczenia chorej inhibitorami kinaz tyrozynowych

**Table 1.** Cytogenetic (karyotype) and molecular (real-time quantitative polymerase chain reaction) response to tyrosine kinase inhibitors treatment of the patient

Rodzaj odpowiedzi	Data badania							
	11.12. 2012	4.03. 2013	4.06. 2013	2.09. 2013	9.12. 2013	28.04. 2014	28.07. 2014	30.10. 2014
Odpowiedź cytogenetyczna (odsetek komórek Ph+)	91	97	93	88	15	0	Nie badano	0
Odpowiedź molekularna (ilość transkryptu <i>BCR-ABL1</i> we krwi)	Nie badano	21,4	15,2	36,5 (szpik)	2,43 (szpik)	0,023	0,016	0,036

Ph (*Philadelphia*) — chromosom Filadelfia

na dotychczasowe niepowodzenie leczenia i brak innych dostępnych możliwości terapii (brak rejestracji w Polsce TKI II generacji w leczeniu chorych poniżej 18. rż.) podjęto decyzję o zwiększeniu dawki imatynibu do 500 mg/m<sup>2</sup>, czyli 900 mg/dobę. Chora źle tolerowała tę dawkę, którą następnie zmniejszono do 800 mg/dobę.

Po 12 miesiącach nadal utrzymywała się CHR, stwierdzono częściową remisję cytogenetyczną (PCyR, *partial cytogenetic response*) (w kariotypie 15% metafaz Ph+, w badaniu FISH 7% komórek z fuzją *BCR-ABL1*), molekularnie redukcją ilości transkryptu *BCR-ABL1* do 2,433% (badanie komórek szpiku). Nie stwierdzono mutacji KD (*kinase domain*) *BCR-ABL1*. Taką odpowiedź po 12 miesiącach, według kryteriów ELN z 2009 roku, oceniano jako niepowodzenie terapii. Nie znaleziono również niespokrewnionego dawcy szpiku kostnego.

W styczniu 2014 roku chora ukończyła 18 lat i została skierowana do Poradni Hematologicznej Instytutu Hematologii i Transfuzjologii; 19 stycznia 2014 roku u pacjentki wdrożono leczenie TKI II generacji dazatynibem w dawce 100 mg/dobę. Tolerancja leczenia była bardzo dobra. Po 3 miesiącach leczenia stwierdzono CHR, CCyR i większą odpowiedź molekularną (MMR, *major molecular response*) (0,023% *BCR-ABL1*). Po 6 miesiącach leczenia dazatynibem stwierdzano utrzymywanie się CHR i MMR (0,016% *BCR-ABL1*). Po 9 miesiącach nadal stwierdza się CCyR i MMR (tab. 1). Leczenie dazatynibem jest kontynuowane.

## Dyskusja

Przewlekła białaczka szpikowa u dzieci i osób młodych, poniżej 18. roku życia, to nowotwór rzadko rozpoznawany; w Stanach Zjednoczonych zachorowalność wynosi 1/mln osób poniżej 20. roku

życia, przy czym najniższa jest u dzieci poniżej 4. roku życia [1, 5]. Przed erą TKI standardem leczenia dzieci chorych na CML było allo-HSCT. W badaniach retrospektywnych wykazano, że po allo-HSCT od dawców spokrewnionych, wykonanych w latach 1982–2004, 3–5-letnie okresy wolne od zdarzeń (EFS, *event-free survival*) uzyskano u 61–63%, a całkowite przeżycia (OS, *overall survival*) wynosiły 66–87%. W odniesieniu do allo-HSCT od dawców niespokrewnionych wyniki były nieco gorsze: EFS — 27–55%, OS — 45–65% [6–9]. Należy pamiętać, że leczenie za pomocą allo-HSCT u dzieci wiąże się z ryzykiem licznych powikłań, w tym odległych, takich jak upośledzenie wzrostu, rozwoju, niepłodność, niebezpieczeństwo rozwoju wtórnych nowotworów.

Według rekomendacji ELN z 2009 roku, obowiązuje w czasie rozpoznania CML u pacjentki, leczeniem I linii w fazie przewlekłej CML był imatynib, niezależnie od wieku chorego. W leczeniu II linii zalecano dazatynib lub nilotynib, natomiast allo-HSCT rekomendowano w przypadku niepowodzenia terapii II linii lub wcześniej w przypadku transformacji blastycznej lub zaostrzenia białaczki. Wyznaczono również punkty czasowe dla oceny, prognozowania skuteczności leczenia i ewentualnej zmiany leczenia — po 3, 6, 12 i 18 miesiącach, a następnie, co 3 miesiące [2]. Podstawą powyższych opracowań były badania kliniczne przeprowadzonych w populacji osób starszych.

Wykazano dużą skuteczność imatynibu w leczeniu I linii, również u osób poniżej 18. roku życia. Około 150 dzieci leczono imatynibem w ramach różnych badań klinicznych, uzyskując CHR u 96%, a CCyR — u 69% po 12 miesiącach [9–11]. Do badania grupy francuskiej (*French CML IV study*) włączono 44 dzieci w fazie przewlekłej choroby; u 86% uzyskano CHR) po 3 miesiącach, u 62% — CCyR

po 12 miesiącach i całkowitą odpowiedź molekularną (CMR, *complete molecular response*) — u 31% chorych po 12 miesiącach [12, 13]. Najczęściej stwierdzanymi objawami niepożądanymi były neutropenia i upośledzenie wzrostu u leczonych dzieci [12]. Ustalono dawkę początkową w leczeniu chorych poniżej 18. roku życia: w fazie przewlekłej — 260–300 mg/m<sup>2</sup> (maks. 400 mg/d.), w fazie zaostrzenia — 400 mg/m<sup>2</sup> (maks. 600 mg/d.), a w fazie transformacji blastycznej — 500 mg/m<sup>2</sup>, maksymalnie 800 mg/dobę. Doniesienia o leczeniu dzieci chorych na CML dazatynibem są nieliczne. W badaniu 1. fazy *Children's Oncology Group* podano dazatynib 39 dzieciom z opornymi nowotworami, w tym białaczkami. U 8 chorych na CML uzyskano odpowiedź cytogenetyczną, w tym u 3 CCyR i u 3 PCyR [14]. Obecnie są prowadzone badania 2. fazy. Doświadczenia z leczeniem nilotynibem są jeszcze bardziej ograniczone — dotyczą głównie leczenia dzieci chorych na ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL, *acute lymphoblastic leukemia*) i z przełomem blastycznym CML.

Dotychczasowe wyniki badań z zastosowaniem TKI w leczeniu chorych na CML w wieku poniżej 18 lat wskazują na podobnie wysoką skuteczność i niedużą toksyczność leczenia oraz przewagę leczenia TKI nad allo-HSCT. Brakuje badań, w których porównano by obie metody leczenia, i z wielu względów trudno takie badania przeprowadzić. Przy podejmowaniu decyzji o leczeniu należy również uwzględnić wiek dziecka, ponieważ inne będą konsekwencje leczenia dziecka przed okresem dojrzewania, a inne — u osoby po pokwitaniu.

### Podsumowanie

Opisana chora w chwili rozpoznania CML miała 16 lat; fizycznie była już osobą dojrzałą, jednak konieczne było zastosowanie schematu leczenia obowiązującego dla osób poniżej 18. roku życia. Pacjentce podawano imatynib w dawce 500 mg/m<sup>2</sup>/dobę. Leczenie to źle tolerowała. Po kolejnych 3, 6 i 9 miesiącach nie uzyskano satysfakcjonującej odpowiedzi na leczenie. Chora nie miała rodzinnego ani niespokrewnionego dawcy szpiku, a więc nie było możliwe przeprowadzenie procedury allo-HSCT. Zwiększenie dawki imatynibu nie spowodowało optymalnej odpowiedzi po kolejnych 3 miesiącach leczenia, nasiliło natomiast objawy niepożądane. Dopiero ukończenie przez pacjentkę 18 lat i możliwość leczenia według programów leczenia zarejestrowanych dla dorosłych umożliwiło zastosowanie TKI II generacji — dazatynibem. Terapia ta była i jest dobrze tolerowana; po 3 mie-

siącach uzyskano CCyR i MMR. Po 9 miesiącach ten stan się utrzymuje.

Przypadek opisanej pacjentki wskazuje na potrzebę ustalenia rekomendacji dotyczących leczenia dzieci i młodzieży z rozpoznaniem CML i zwiększenia dostępności TKI II generacji dla tej grupy wiekowej. Procedura allo-HSCT powinna być stosowana po niepowodzeniu leczenia za pomocą TKI II generacji albo w fazie akceleracji lub transformacji białaczki, podobnie jak u dorosłych chorych.

### Piśmiennictwo

1. Suttorp M., Millot F. Treatment of pediatric chronic myeloid leukemia in the year 2010: use of tyrosine kinase inhibitors and stem-cell transplantation. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program* 2010; 368–376.
2. Baccarani M., Deininger M.W., Rosti R. i wsp. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J. Clin. Oncol.* 2009; 35: 6041–6061.
3. Baccarani M., Deininger M.W., Rosti G. i wsp. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* 2013; 122: 872–884.
4. Suttorp M., Yaniv I., Schultz K.R. Controversies in the treatment of CML in children and adolescents: TKIs versus BMT? *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2011; 17: S115–S122.
5. Fuente J., Baruchel A., Biondi A. i wsp. Managing children with chronic myeloid leukaemia (CML). Recommendations for the management of CML in children and young people up to the age of 18 years. *Br. J. Haematol.* 2014; 167: 33–47.
6. Millot F., Esperou H., Bordigoni P. i wsp. Allogeneic bone marrow transplantation for chronic myeloid leukemia in childhood: a report from the Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC). *Bone Marrow Transplant.* 2003; 32: 993–999.
7. Cwynarski K., Roberts I.A., Iacobelli S. i wsp. Stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in children. *Blood* 2003; 102: 1224–1231.
8. Suttorp M., Claviez A., Bader P. i wsp. Allogeneic stem cell transplantation for pediatric and adolescent patients with CML: results from the prospective trial CML-paed I. *Clin. Pediatr.* 2009; 221: 351–357.
9. Andolina J.R., Neudorf S.M., Corey S.J. i wsp. How I treat childhood CML? *Blood* 2012; 119: 1821–1830.
10. Suttorp M., Thiede C., Tauer J.T. i wsp. Chronic myeloid leukemia in pediatrics — first results from study CML-PAED II. *Blood* 2009; 114: 145.
11. Millot F., Guilhot J., Nelken B. i wsp. Imatinib mesylate is effective in children with chronic myelogenous leukemia in the late chronic and advanced phase, and in the relapse after stem cell transplantation. *Leukemia* 2006; 20: 187–192.
12. Millot F., Baruchel A., Guilhot J. i wsp. Imatinib is efficient but has a negative impact on growth in children with previously untreated chronic myeloid leukemia (CML) in early chronic phase (CP) results of the French national phase IV trial. *Blood* 2009; 110: abstrakt 863.
13. Millot F., Baruchel A., Guilhot J. i wsp. Imatinib is effective in children with previously untreated chronic myelogenous leukemia in early chronic phase: results of the French national phase IV trial. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 2827–2832.
14. Aplenc R., Blaney S.M., Strauss L.C. i wsp. Pediatric phase I trial and pharmacokinetic study of dasatinib: a report from the children's oncology group phase I consortium. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 839–844.