

Leczenie chorych na przewlekłą białaczkę szpikową inhibitorami kinaz tyrozynowych — potyczki z działaniami niepożądanymi leków

Treatment of patients with chronic myelogenous leukemia with tyrosine kinase inhibitors — skirmishes with side effects of medications

Justyna Gil

Oddział Hematologii Onkologicznej, Szpital Specjalistyczny w Brzozowie

Streszczenie

Pacjentkę w wieku 42 lat, ze zdiagnozowaną w lipcu 2012 roku przewlekłą białaczką szpikową w fazie przewlekłej, początkowo leczono imatynibem, a następnie dazatynibem z powodu braku częściowej odpowiedzi cytogenetycznej po 6 miesiącach leczenia. Uzyskano odpowiedź molekularną i cytogenetyczną. U chorej w maju, a następnie w sierpniu 2013 roku wystąpił płyn w obu jamach opłucnowych z silną dusznością. Mimo zmniejszenia dawki inhibitora kinazy tyrozynowej, zastosowania leków moczopędnych i steroidoterapii w przypadku drugiego epizodu nie uzyskano ustąpienia płynu i w sierpniu 2013 roku do leczenia włączono nilotynib w dawce 800 mg/dobę. W grudniu 2014 roku stwierdzono hiperbilirubinemię wynikającą ze stosowania nilotynibu. Dawkę leku ograniczono do 400 mg/dobę z dobrym efektem i utrzymaniem odpowiedzi molekularnej.

Słowa kluczowe: przewlekła białaczka szpikowa, imatynib, dazatynib, płyn w opłucnej, nilotynib, hiperbilirubinemia

Hematologia 2018; 9, supl. A: A1–A3

Abstract

A 42-year-old woman diagnosed with chronic myelogenous leukemia in the chronic phase in July 2012, initially treated with imatinib followed by dasatinib due to a lack of partial cytogenetic response after 6 months of treatment. Molecular and cytogenetic response was obtained. In May and then in August 2013, fluid occurred in both pleural cavities with strong dyspnea. Despite the reduction of the tyrosine kinase inhibitor, use of diuretics and steroid therapy resolution of the fluid was not obtained and after the second episode in August 2013 nilotinib was included in the dose of 800 mg/day. In December 2014, hyperbilirubinemia due to nilotinib was observed. The dose of the drug was reduced to 400 mg/day with good effect and maintenance of the molecular response.

Key word: chronic myelogenous leukemia, imatinib, dasatinib, pleural fluid, nilotinib, hyperbilirubinemia

Hematologia 2018; 9, supl. A: A1–A3

Adres do korespondencji: Justyna Gil, Oddział Hematologii Onkologicznej, Szpital Specjalistyczny, ul. ks. Bielawskiego 18, 36–200 Brzozów, e-mail: gils@interia.pl

Opis przypadku

W lipcu 2011 roku u 42-letniej pacjentki w wykonanej w ramach badań okresowych morfologii krwi obwodowej stwierdzono leukocytozę, anemię normocytarną i nadpłytkowość (tab. 1). Chora nie zgłaszała żadnych objawów poza osłabieniem. W wywiadzie rok wcześniej stwierdzono u niej mięśniaki macicy. Nie stosowała przewlekle leków.

W mielogramie szpik był wybitnie bogatokomórkowy; blasty stanowiły 4%. Badanie cytogenetyczne przeprowadzono w Pracowni Cytogenetyki Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie. Otrzymany wynik kariotypu chorej był następujący: 46 XX, t(9;14:22)(q34;q23,q11)[25]/46,XX[5]. Badanie molekularne materiału z krwi obwodowej ujawniło obecność transkryptu typu b3a2. Śledzoną w badaniu ultrasonograficznym (USG) uwidoczono 10 cm poniżej lewego łuku żebrowego. Na podstawie uzyskanych wyników badań rozpoznano przewlekłą białaczkę szpikową (CML, *chronic myelogenous leukemia*) Filadelfia-dodatnią (Ph+, *Philadelphia-positive*) w fazie przewlekłej [1]. Wskaźnik Sokala był wysoki i wynosił 2,24, wskaźnik Hasforda okazał się pośredni — 907,06. Do leczenia początkowo włączono hydroksymocznik w dawce 4 tabl./dobę, a następnie — po uzyskaniu oznaczenia transkryptu *BCR/ABL1* — imatynib w dawce 400 mg/dobę.

Po 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia nie uzyskano częściowej remisji cytogenetycznej. W kwietniu 2012 roku włączono dazatynib w dawce 100 mg/dobę. Chora po 3 miesiącach leczenia uzyskała odpowiedź molekularną; wartość IS wynosiła 0,7%. Po 6 miesiącach wykonano badanie cytogenetyczne, stwierdzając całkowitą odpowiedź cytogenetyczną 46,XX[30].

W maju 2013 roku pacjentka w trakcie wizyty w poradni hematologicznej zgłosiła duszność nasilająca się stopniowo od około 2 tygodni. Stwierdzono płyn w jamach opłucnowych. Chorą hospitalizowano na oddziale hematologii; w ramach leczenia zastosowano jednokrotnie punkcję opłucnej, spironolakton w dawce 25 mg/dobę, furosemid w dawce 40 mg/dobę oraz deksametazon początkowo, przez tydzień, w dawce 16 mg/dobę, a następnie w dawce 8 mg/dobę [2, 3]. Dazatynib odstawiono na 7 dni w trakcie hospitalizacji. Płyn ustąpił i ponownie do leczenia włączono dazatynib w dawce 100 mg/dobę. Odpowiedź molekularna w czerwcu 2013 roku miała wartość IS 0,1%. W sierpniu tegoż roku chora ponownie zgłosiła się do poradni hematologicznej z silną dusznością i obecnością płynu w obu jamach opłucnowych. Ponownie przyjęto ją

Tabela 1. Wartości morfologii krwi przy rozpoznaniu przewlekłej białaczki szpikowej

Table 1. Blood morphology values when diagnosis of the chronic myelogenous leukemia was made

Parametr	Wartość
WBC	306,2 tys.
Stężenie Hb	10,9 g/dl
Liczba PLT	1329 tys.
Neutrofile	62,2%
Limfocyty	17,2%
Monocyty	6,8%
Eozynofile	1,2%
Bazofile	5,6%

WBC (*white blood count*) — liczba krwinek białych; Hb — hemoglobina; PLT (*platelets*) — płytki krwi

na oddział hematologii. Czterokrotnie wykonano punkcję jam opłucnowych z odbarzeniem płynu, zastosowano spironolakton w dawce 25 mg/dobę, furosemid w dawce 40 mg/dobę i deksametazon w dawce 16 mg/dobę, natomiast dazatynib odstawiono na 7 dni i ponownie włączono w dawce 80 mg/dobę. Obserwowano ponowne pojawienie się płynu i znaczną duszność. Lek odstawiono i włączono nilotynib w dawce 800 mg/dobę z dobrą tolerancją. Chorą pouczono o konieczności przestrzegania zaleceń dietetycznych. Odpowiedź molekularna w grudniu 2013 roku miała wartość IS 0,06%.

W grudniu 2014 roku zmniejszono dawkowanie leku do 400 mg/dobę z powodu hiperbilirubinemii [4, 5] (stwierdzono > 3-krotny wzrost wartości bilirubiny ponad górny zakres wartości referencyjnych). Wykluczono zakażenie wirusem cytomegalii oraz wirusami zapalenia wątroby typu B i C. Zmniejszenie dawki spowodowało obniżenie stężenia bilirubiny do wartości nieznacznie przekraczających górny zakres wartości referencyjnych; maksymalne stężenie wynosiło 32 $\mu\text{mol/l}$ (zakres 0–21 $\mu\text{mol/l}$).

Mimo zmniejszenia dawki nilotynibu u chorej utrzymuje się odpowiedź molekularna; w ostatnim oznaczeniu z grudnia 2017 roku IS wynosiło 0,027%. Pacjentka nie zgłasza działań niepożądanych leku.

Podsumowanie

Należy pamiętać o możliwości modyfikacji dawek inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI, *tyrosine kinase inhibitors*), tak aby utrzymać odpowiedź molekularną. W trakcie leczenia TKI może wystąpić

wiele działań niepożądanych leków stosowanych w CML — każdy z nich ma swoją „specyfikę”. Należy pamiętać o konieczności współpracy i motywacji chorego do regularnego stosowania leków.

Piśmiennictwo

1. Bacarani M., Deininger M.W., Rosti G. i wsp. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* 2013; 122: 872–884.
2. Masiello D., Gorospe G. 3rd, Yang A.S. The occurrence and management of fluid retention associated with TKI therapy in CML, with a focus on dasatinib. *J. Hematol. Oncol.* 2009; 2: 46.
3. Quintás-Cardama A., Kantarjian H., O'Brien S. i wsp. Pleural effusion in patients with chronic myelogenous leukemia treated with dasatinib after imatinib failure. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 3908–3914.
4. Swords R., Mahalingam D., Padmanabhan S. i wsp. Nilotinib: optimal therapy for patients with chronic myeloid leukemia and resistance or intolerance to imatinib. *Drug Des. Devel. Ther.* 2009; 3: 89–101.
5. Kim M.K., Cho H.S., Bae Y.K. i wsp. Nilotinib-induced hyperbilirubinemia: is it a negligible adverse event? *Leuk. Res.* 2009; 33: e159–e161.