

# ZDRAVLJENJE KRONIČNE MIELOIČNE LEVKEMIJE Z DASATINIBOM

## DASATINIB IN CHRONIC MYELOID LEUKEMIA

*Mojca Modic*

Klinični oddelek za hematologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

---

### Izvleček

**Izhodišča** *Inhibitor BCR-ABL tirozin kinaze imatinib je zelo učinkovit pri zdravljenju Ph-pozitivne kronične mieloične levkemije (KML), saj z njim dosežemo hematološko in citogenetsko remisijo. Vendar lahko pride do ponovitve bolezni zaradi razvoja levkemičnih subklonov, ki so odporni na mutacijo BCR-ABL. Poleg tega imajo nekateri bolniki v različnih obdobjih KML precej neželenih sopojavov ob zdravljenju z imatinibom. Dasatinib je peroralni pripravek, ki inhibira ABL kinazo tako, da se veže na aktivno in neaktivno strukturo ABL-kinaze. Pri zdravljenju KML so ga pričeli uporabljati leta 2006.*

**Bolniki** *Z dasatinibom smo zdravili 2 bolnika v kroničnem obdobju KML, ki sta imela sopojave ob jemanju imatiniba 400 mg na dan (alergični kožni izpuščaj in slabost), in eno bolnico v pospešenem obdobju KML, ki je bila odporna na imatinib 800 mg dnevno. Dasatinib smo dajali v peroralni obliki in v odmerkih od 50 mg do 140 mg na dan. Pri dveh bolnikih smo dosegli hematološki odgovor, pri dveh bolnikih tudi citogenetski odgovor, en bolnik v kroničnem obdobju KML pa je zdravljenje prekinil zaradi neželenih sopojavov (slabost, bruhanje, izpuščaj). Vsi trije bolniki so imeli med zdravljenjem srednje hudo pancitopenijo.*

**Zaključki** *Z dasatinibom lahko dosežemo hematološko remisijo in citogenetski odgovor pri bolnikih s KML, ki imajo ob imatinibu neželene sopojave ali pa so odporni na imatinib. Zdravilo lahko dajemo peroralno in nima mnogo neželenih sopojavov.*

**Ključne besede** *zdravljenje; rezistenca na zdravila; imatinib; dasatinib*

---

### Abstract

**Background** *The BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor imatinib is effective in Philadelphia chromosome positive CML (chronic myeloid leukemia), but relaps occurs, mainly as a result of the outgrowth of leukemic subclones with imatinib resistant BCR-ABL mutation. Some patients with various phases of CML note tolerate imatinib. Dasatinib is an orally available ABL kinase inhibitor that differs from imatinib in that it can bind to both the active and inactive conformation of the ABL kinase domain. The oral inhibitor tyrosine kinase dasatinib was approved in 2006 for use in patients with CML who are unable to tolerate or have not responded to other treatments.*

**Patients** *We treated 2 patients in chronic phase CML who did not tolerate imatinib (400 mg per day) and one patient in accelerated phase CML (imatinib 800 mg per day) with dasatinib. Dasatinib was administered orally (50 to 140 mg per day) once or twice daily. Hematologic and cytogenetic responses were seen in 2 patients. Myelosuppression was common but not dose-limiting. One patient in chronic phase CML did not tolerate also dasatinib. He had rash, nausea and vomiting.*

**Conclusions** *Dasatinib induces hematologic and cytogenetic responses in patients with CML who cannot tolerate or are resistant to imatinib. Dasatinib has shown clinical benefit and tolerability in patients in all phases of CML.*

**Key words** *treatment; drug resistance; imatinib; dasatinib*

---

## Uvod

Kronična mieloična levkemija (KML) predstavlja približno 15 % vseh levkemij pri odraslih. Je rakava klonška bolezen hematopoetične matične celice in se ponavadi prične s kroničnim obdobjem bolezn, ki pride lahko v pospešeno obdobje in se konča z blastno preobrazbo.

Blastna preobrazba je mieloična ali limfatična. Zanj je značilno, da je zelo trdovratna na zdravljenje. Razvoj imatiniba (Glivec, Gleevec) je revolucionarno spremenil zdravljenje KML.<sup>1</sup> Čeprav dosežemo citogenetsko remisijo z imatinibom pri velikem odstotku bolnikov, razvijejo nekateri (17 %) odpornost na imatinib v obdobju petih let.<sup>2</sup> V obdobju pospešenega poteka in blastne preobrazbe KML se razvije odpornost na imatinib še v krajšem času. Odpornost je lahko primarna ali sekundarna. Za primarno odpornost gre takrat, ko ne dosežemo izboljšanja bolezn že na začetku zdravljenja, za sekundarno pa takrat, ko po določenem času ni več primernega izboljšanja bolezn ali pa bolezen napreduje. Ugotovili so, da je mehanizem pojava odpornosti na imatinib povezan z razvojem mutacije znotraj BCR-ABL kinaze. Razvili so dva nova tirozin kinazna inhibitorja, ki jih danes lahko uporabljamo pri bolnikih, odpornih na imatinib, in tistih, ki imajo preveč neželenih pojavov ob zdravljenju z njim. To sta dasatinib (Sprycel) in nilotinib (Tasigna). Gre za dva različna pripravka, ki se razlikujeta med seboj. Dasatinib zavira aktivnost različnih onkogenih kinaz: BCR-ABL, SRC družino (SRC, LCK, YES, FYN), c-KIT, efrin A receptor in trombocitni rastni faktor beta kinaze.<sup>3</sup> Dasatinib ima večjo moč delovanja kot imatinib, vendar ni tako specifičen. Zavira proliferacijo celic.<sup>4</sup>

Citogenetski odgovor ob zdravljenju z dasatinibom ocenjujemo tako kot pri imatinibu z odstotkom Ph-pozitivnih celic v metafazi v vzorcu kostnega mozga. Pri popolnem odgovoru je vrednost 0 %, pri delnem odgovoru pa več kot 0–35 %. Visok citogenetski odgovor (0–35 %) predstavlja kombinacija delnega in popolnega odgovora.<sup>5</sup>

Glede na izsledke zadnjih raziskavah<sup>6</sup> danes priporočajo zdravljenje kroničnega obdobja KML, odporne na imatinib, z dasatinibom 100 mg enkrat na dan pospešenega obdobja KML in blastne preobrazbe KML pa z odmerkom 70 mg dvakrat na dan. Najpogostejši neželeni sopojavi, ki jih navajajo ob zdravljenju z dasatinibom, so: zastajanje tekočin, plevralni izliv, slabost, driske, krvavitve (tudi iz prebavil), dispneja, febrilna nevtropenija, tudi kožni izpuščaji. Neželeni učinki so lahko pogosti, niso pa hudi.

V prispevku bom predstavila 3 bolnike s KML, ki smo jih z dasatinibom zdravili na KO za hematologijo v Ljubljani.

## Klinični primer 1

70-letnega bolnika smo sprejeli na KO za hematologijo prvič novembra 2006 zaradi 14 dni trajajočih bolečin pod levim rebrnim lokom. Sam si je otipal tumorsko tvorbo v levi polovici trebuha, shujšal je za 4 kg v zadnjih treh mesecih, utrudil se je pri vsakdanjih opravilih. Pred 10

leti je imel vnetje trebušne slinovke, operirali so mu žolčne kamne, pred 2 letoma so ga operirali zaradi ledvičnih kamnov, pred 1 letom so mu operirali trebušno kilo. Bil je kadilec in je občasno užival alkoholne pijače. Pri kliničnem pregledu smo ugotovili povečano vranico 15 cm pod levim rebrnim lokom.

Krvna slika ob sprejemu: L  $242,2 \times 10^9/L$ , E  $4,5 \times 10^{12}/L$ , Hb 140 g/L, Tr  $327 \times 10^9/L$ , v diferencialni beli krvni sliki blasti 1 %, mielociti 29 %, metamielociti 1 %, paličasti nevtrofilci 14 %, segmentirani nevtrofilci 50 %, bazofilci 1 %, limfociti 3 %, monociti 1 %. Biokemični izvidi: sečna kislina 832 umol/L, serumski kreatinin 110 umol/L, serumska sečnina 5,0 mmol/L, LDH v serumu 8,73 ukat/L, vrednosti bilirubina in jeternih testov so bile v mejah normale, prav tako testi hemostaze. Rentgenska slika srca je bila primerna, aorta nekoliko sklerotična, na rentgenski sliki pljuč je bil pljučni intersticij zadebeljen, kot ga vidimo pri kadilcih. Na UZ preiskavi trebuha so opisali nekoliko povečano jetra z zmerno parenhimsko okvaro in precej povečano vranico ( $20 \times 17 \times 7,5$  cm) s spremembami v parenhimu, ki ustrazajo infarktu vranice. Pri citološki preiskavi kostnega mozga je bil le-ta izrazito hipercelularen, G:E več kot 10:1, izsledek je ustrezal kroničnemu obdobju KML.

Analiza FISH celic kostnega mozga z uporabo sonde DNA, specifične za translokacijo med kromosomoma 9 in 22, je pri pregledu 200 interfaznih jeder potrdila prisotnost te translokacije pri 20 % celic. V molekularno-genetski preiskavi kostnega mozga je bila vrednost BCR/ABL 1,42.

Bolnika smo pričeli zdraviti z imatinibom sprva 600 mg dnevno, nato pa 400 mg dnevno. Ob tem je prejel tudi alopurinol tablete. Januarja 2007 je nastopila anemija in levkopenija (L 2,7, E 3,09, Hb 93 g/L, Tr 165), zato smo znižali smo odmerek imatiniba na 300 mg dnevno. Bolnik je potreboval transfuzije eritrocitov. Ker se je levkopenija poslabšala, pojavil pa se je srbeč rdeč izpuščaji po koži telesa, smo morali februarja 2007 imatinib ukiniti, pravtako alopurinol, prejel pa je filgrastim in antihistaminik feksofenadin. V proteinogramu seruma je bila prisotna hipergamaglobulinemija, ki ustreza kroničnemu vnetju, povečani pa so bili IgE kot znak alergičnega dogajanja. Popravila se je levkopenija, izzvenel pa je tudi izpuščaji. Maja 2007 smo se ponovno odločili za zdravljenje z imatinibom 300 mg dnevno, vendar brez alopurinola. Že po 14 dneh se je izpuščaji po telesu ponovil, tako da smo zdravljenje prekinili. Zaradi porasta števila levkocitov po ukinitvi imatiniba je prehodno prejel hidroksikarbamid, julija 2007 smo začeli zdravljenje z dasatinibom 70 mg/12 ur per os. Avgusta smo dosegli hematološko remisijo in smo odmerek dasatiniba zmanjšali na 70 mg dnevno. Septembra 2007 smo ponovili molekularnogenetsko preiskavo iz periferne krvi in ugotovili dober molekularnogenetski odgovor, saj je bil BCR ABL v upadanju. Ob zadnji kontroli 21. 12. 2007 smo še vedno ugotavljali hematološko remisijo, BCR-ABL mRNA t(9;22) – kvantitativni RT periferne krvi je bil pozitiven le v vrednosti 0,00064. Dosegli smo dober molekularnogenetski odgovor. Bolnik nadaljuje zdravljenje z dasatinibom 70 mg enkrat dnevno brez večjih težav.

## Klinični primer 2

75-letnega bolnika smo prvič sprejeli na hematološko oddelek v Ljubljani junija 2003 zaradi prebavnih težav in suma na zastrupitev s hrano. Pri kliničnem pregledu ni imel povečane vranice. Približno sedem let se je zdravil zaradi visokega krvnega tlaka in je jemal tablete

Enap. Krvna slika ob prvem pregledu: L  $196,9 \times 10^9/L$ , E  $3,81 \times 10^{12}/L$ , Hb 19 g/L, Tr  $633 \times 10^9/L$ , blasti 3 %, promielociti 3 %, mielociti 13 %, metamielociti 7 %, eozinofili 1 %, limfociti 1 %, monociti 6 %, normoblasti 2 %. V biokemičnih preiskavah je bila višja vrednost kreatinina, sečnine, sečna kislina, jetrni testi pa so bili v mejah normale. Na UZ trebuha je bila nekoliko povečana vranica, ki pa se klinično ni otipala. Citološki pregled kostnega mozga je ustrezal kroničnemu obdobju KML. Analiza FISH kostnega mozga je pri 205 pregledanih interfaznih jeder pokazala Ph pozitiven izvid v 97,5 %, Citogenetska analiza kostnega mozga pa takrat ni bila mogoča, ker v celični kulturi ni bilo Metafaz. Bolnik je opravil tudi gastroskopijo, kjer so našli ulkus dvanajstnika ter na *Helicobacter pylori* pozitivni gastritis.

Začeli smo ga zdraviti s hidroksikarbamidom, alopurinolom, metronidazolom in klaritromicinom, ugotavljali smo izboljšanje delovanja ledvic, saj sta bili vrednosti kreatinina in sečnine ob odpustu v mejah normale. Ob tem se je število levkocitov znižalo, nismo pa ugotavljali hematološke remisije. Decembra 2003 smo pričeli zdravljenje z imatinibom 400 mg dnevno. Še naprej je bolnik prejemal enalapril in alopurinol. Že po 14 dneh se je pojavil generalizirani medikamentozni izpuščaj po vsem telesu, tako da smo imatinib in alopurinol ukinili. Bolnik je prehodno prejemal ponovno hidroksikarbamid. Zdravljenje z imatinibom smo poizkusili še dvakrat brez alopurinola, enkrat tudi ob zaščiti s kortikosteroidi, vendar se je vselej že po nekaj dneh pojavil generalizirani izpuščaj, enkrat ob sočasnem edemu ustnic in oči. Maja 2007 smo pričeli zdravljenje z dasatinibom dvakrat dnevno po 70 mg (krvna slika; L 14,9, E 3,7, Hb 138 g/L, Tr 646). Zaradi anemije in trombocitopenije smo junija znižali odmerek dasatiniba na 50 mg dvakrat dnevno. Julija se je trombocitopenija zelo poslabšala (Tr 17, L 2,8) in bolnik je potreboval trombocitno plazmo. Zato smo dasatinib ukinili. Število levkocitov se je kljub temu znižalo na  $1,1 \times 10^9/L$ . Bolnik je prejel filgrastim. Spričo neželenih sopojavov ob zdravljenju z dasatinibom smo se odločili za poizkus zdravljenja z nilotinibom. Novembra 2007 smo ponovili citogenetske in molekularnogenetske preiskave kostnega mozga. Pri tem smo ugotovili, da ima bolnik tudi Klinefelterjev sindrom (dodatni X-kromosom), 22 % pa je bilo celic s Ph-kromosomom. Februarja 2008 je bilo število L 13,9, E 4,51, Hb 141, Ttr 256, vrednosti sečnine, kreatinina, kalija, magnezija pa so bile v mejah normale, pravrakto izvid EKG. Prišel je prejemati nilotinib 400 mg zjutraj in 400 mg zvečer.

### Klinični primer 3

49-letno bolnico smo prvič pregledali v hematološki ambulanti oktobra 2003 zaradi levkocitoze, ki so ji jo ugotovili slučajno na pregledu pred novo zaposlitvijo. V glavnem je bila do takrat zdrava in ni prejela nobenih zdravil. V kliničnem pregledu smo otipali vranico 2 cm pod levim rebrnim lokom.

Krvna slika ob ugotovitvi bolezni: L  $155,1 \times 10^9/L$ , E  $3,95 \times 10^{12}/L$ , Hb 121 g/L, Ht 0,350, T  $590 \times 10^9/L$ , v diferencialni beli krvni sliki pomik v levo do mielocitov in metamielocitov. Citološki pregled kostnega mozga in citogenetske preiskave so ustrezale KML, Ph so bili pozitivni. V biokemičnih preiskavah ni bilo večjih odstopanj od normale.

Pričeli smo jo zdraviti s hidroksikarbamidom in alopurinolom, ob čemer se je število levkocitov znižalo, nismo pa dosegli še hematološke remisije. Novembra 2003 smo se odločili za zdravljenje z imatinibom 400 mg dnevno.

Bolnica ni imela HLA skladnih sorodnih darovalcev za presaditev krvotvornih matičnih celic. Julija 2004 je prišlo do pomanjkanja vitamina B12 in folne kisline. Poleg imatiniba 400 mg dnevno je prejela še injekcije Vitamina B 12 i.m. in pripravke folne kisline. Marca 2005 smo pregledali kostni mozeg in opravili citogenetske preiskave. Šlo je za fibrozne spremembe v kostnem mozgu v sklopu kronične faze KML. Preiskava FISH kostnega mozga na Ph-kromosom je potrdila še prisotnost translokacije pri 57 % celic. Pričeli smo zdravljenje z imatinibom 800 mg dnevno. V začetku zdravljenja je tožila, da čuti slabost v želodcu, zato smo priporočili še omeprazol. Aprila 2005 smo ugotavljali hematološko remisijo. Maja 2005 smo v kostnem mozgu pri preiskavi FISH ugotavljali 40 % Ph-pozitivnih celic. Nadaljevali smo z imatinibom 800 mg dnevno. Junija 2005 smo ugotavljali v krvni sliki pancitopenijo. Bolnica je potrebovala transfuzijo eritrocitov. Nadaljevali smo z imatinibom 800 mg dnevno. Januarja 2006 smo pri citogenetskem pregledu kostnega mozga še ugotavljali prisotnost Ph pozitivnih celic, nadaljevali smo imatinib 800 mg dnevno. Novembra 2006 smo v kostnem mozgu ugotavljali znake začetne metamorfoze KML; 14 % celic je bilo pozitivnih na Ph-kromosom, poleg prvega klona celic z značilno translokacijo t(9:22) pa se je pojavil v kostnem mozgu še en klon celic s trisomijo 8 in molekularnogenetski produkt 0,0631. Aprila 2007 je pričela prejemati dasatinib 70 mg/12 ur. Pred začetkom zdravljenja je bila v krvni sliki še pancitopenija. Bolnica je dobro prenašala zdravljenje, prišlo je do manjše slabosti in znatnega izpadanja las. Nekoliko se je poslabšala slabokrvnost, zato je dobivala še rekombinantni epoetin beta. Februarja 2008 smo ugotavljali hematološko remisijo in tudi molekularnogenetski odgovor (molekularnogenetski produkt 0,0166). Nadaljujemo zdravljenje z dasatinibom 100 mg enkrat dnevno.

### Razpravljanje in zaključki

Na osnovi treh kliničnih primerov je težko podati dokončno mnenje glede učinkovitosti dasatiniba pri zdravljenju KML, ki postane odporna na imatinib, ali pa je ob imatinibu preveč neželenih pojavov. Lahko pa zaključimo, da smo pri enem bolniku v kroničnem obdobju KML dosegli hematološko remisijo in dober citogenetski odgovor, pri drugem bolniku pa so se pojavili podobni neželeni pojavi kot pri zdravljenju z imatinibom, zato smo morali tudi dasatinib ukiniti. Pri tem bolniku smo poiskovali zdravljenje z nilotinibom, vendar je obdobje opazovanja še prekratko, da bi ocenili uspešnosti zdravljenja. Pri bolnici, pri kateri je KML prešla v pospešeno obdobje kljub zdravljenju z imatinibom v visokih odmerkih, smo dosegli z dasatinibom hematološko remisijo in tudi citogenetski odgovor, vendar ne popoln. Med zdravljenjem ni bilo večjih neželenih učinkov. Glede na izsledke iz literature,<sup>5,6</sup> čeprav je šlo za večje skupine bolnikov kot pri nas, je učinkovitost zdravljenja pri naših bolnikih podobna kot drugod, enako velja tudi za prisotnost neželenih pojavov.

### Literatura

- 1 National Comprehensive Cancer Network. Chronic myelogenous leukemia. Clinical practice guidelines in oncology - 2007.

- 2 Talpaz M., Shah NP., Kantarjian H., Donato N., et al. Dasatinib in imatinib - resistant Philadelphia chromosome - positive leukemias. *N Engl J Med* 2006; 354: 2531-41.
- 3 Steinberg M. Dasatinib: a tyrosine kinase inhibitor for the treatment of chronic myelogenous leukemia and Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia. *Clinical Therapeutics* 2007; 29: 2289-308.
- 4 Frame D. New strategies in controlling drug resistance. Supplement of *J Managed Care Pharmacy* 2007; 13: S13-17.
- 5 Kean S J. Dasatinib in chronic myeloid leukemia and Philadelphia-chromosome positive acute lymphoblastic leukemia. *Biodrugs* 2008; 22(1): 1-12.
- 6 Olivieri A, Manzione L. Dasatinib: a new step in molecular target therapy. *Ann Oncol.* 2007; Supplement 6: vi42-vi46.

---

Prispelo 2008-02-29, sprejeto 2008-03-07

---