

Een jonge vrouw met een mammacarcinoom en een forse trombocytose

A young woman with breast cancer and extreme thrombocytosis

A.H. Dijkstra-Bloemendal en B.W. Schot

Samenvatting

De indicaties voor tyrosinekinaseremmers (TKR's) worden steeds verder uitgebreid. Over de combinatie van TKR's en chemotherapie is echter weinig bekend. In dit artikel wordt een casus beschreven van een 46-jarige vrouw die zowel een mammacarcinoom als een CML bleek te hebben. Zij werd behandeld met dasatinib, trastuzumab en chemotherapie, ondanks aanvankelijke bezorgdheid over onverwachte bijwerkingen of verminderde effectiviteit. Er blijken in de literatuur aanwijzingen te zijn voor een gunstige uitkomst van deze combinatiebehandeling. Deze casus laat zien dat de combinatiebehandeling effectief is en goed wordt verdragen. Wel dient rekening te worden gehouden met de cardiotoxiciteit van deze middelen.

(*Ned Tijdschr Hematol* 2013;10:274-7)

Summary

The indications of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) are constantly expanding. However, little is known about the combination of TKIs and chemotherapy. This article describes a case of a 46-year-old woman who appeared to have both breast cancer and CML. She was treated with dasatinib, trastuzumab and chemotherapy, despite initial concerns about unexpected side effects or reduced effectiveness. Literature shows evidence for a favourable outcome of this combination therapy. This case supports these positive findings and shows that the combination treatment is effective and well tolerated. However, the cardiotoxicity of these agents should be taken in account.

Inleiding

Tyrosinekinaseremmers (TKR's) vormen een groep medicijnen die op verschillende manieren interfereren met de celtgroei door de activiteit van tyrosinekinasen te remmen. Zij werden in 2001 voor het eerst gebruikt bij de behandeling van chronische myeloïde leukemie. In de loop der jaren zijn er steeds meer TKR's bijgekomen en worden ook de indicaties uitgebreid. Tegenwoordig worden ze veelvuldig gebruikt bij de behandeling van verschillende maligniteiten en ontstekingsziekten.¹

Er is nog weinig bekend over de combinatie van TKR's en chemotherapie, behoudens geringe ervaring bij patiënten met een Philadelphia-chromosoompositieve acute lymfatische leukemie (ALL).² De vraag is of een dergelijke combinatie veilig en effectief is.

Wij beschrijven een patiënte die bij presentatie zowel een mammacarcinoom als een chronische myeloïde leukemie bleek te hebben en die in aanmerking kwam voor behandeling met een TKR als ook met (adjuvante) chemotherapie.

Ziektegeschiedenis

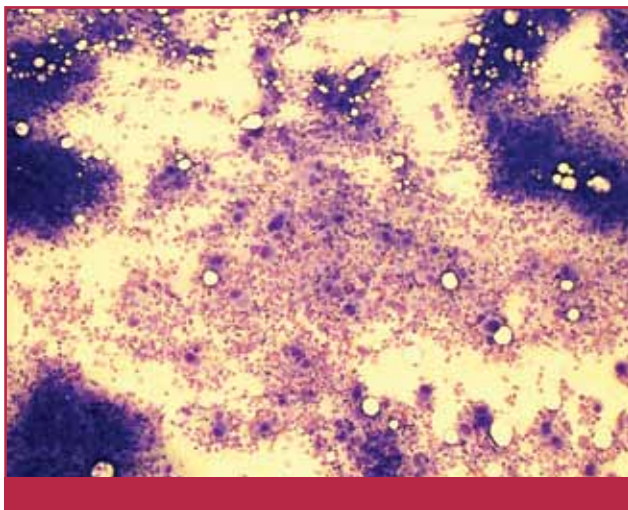
Een 46-jarige vrouw werd door de chirurg naar de internist verwezen vanwege een forse trombocytose, gevonden bij preoperatief laboratoriumonderzoek. Bij haar was recentelijk een mammacarcinoom links vastgesteld waarvoor zij een mammasparende operatie zou ondergaan. Haar voorgeschiedenis vermeldt verder een pT1N1M0 ductolobulair mammacarcinoom rechts in 2002 waarvoor mamma-sparende therapie, gevolgd door adjuvante

Auteurs: mw. drs. A.H. Dijkstra-Bloemendal, AIOS Interne Geneeskunde, dhr. dr. B.W. Schot, internist-hematoloog, afdeling Interne Geneeskunde, ZGT Almelo. Correspondentie graag richten aan mw. drs. A.H. Dijkstra-Bloemendal, AIOS Interne Geneeskunde, afdeling Interne Geneeskunde, ZGT Almelo, Zilvermeeuw 1, 7609 PP Almelo, tel.: 0546 69 36 93, e-mailadres: a.bloemendal@zgt.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: CML, mammacarcinoom, monoklonale antilichamen, tyrosinekinaseremmers

Key words: breast cancer, CML, monoclonal antibodies, tyrosine kinase inhibitors



Figuur 1. Beenmergaspiraats toont hypercellulair beenmerg met toegenomen aantal megakaryocyten.

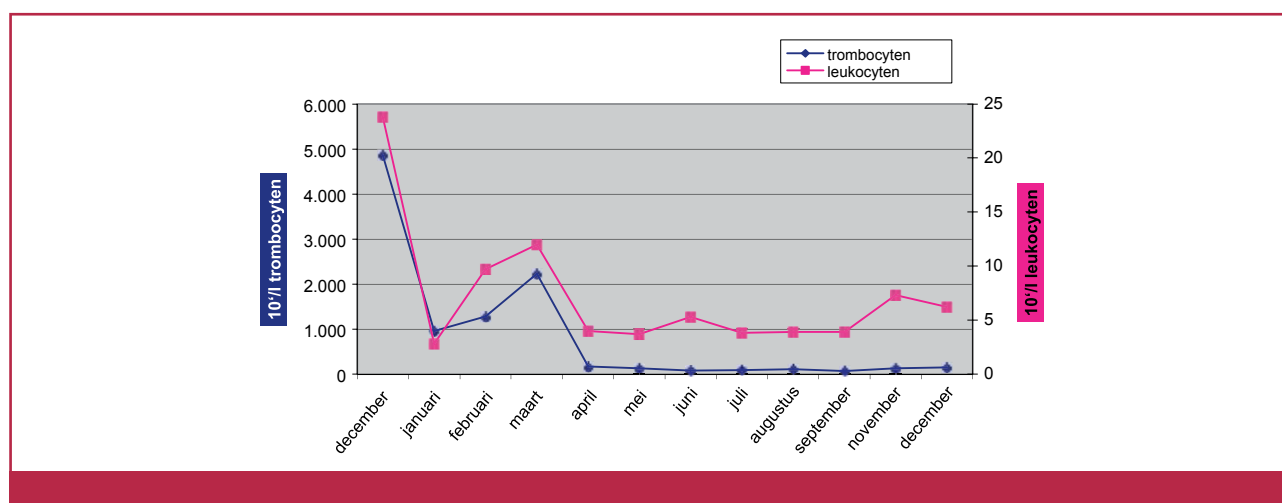
chemotherapie in de vorm van FEC-kuren en adjuvante hormonale therapie in de vorm van tamoxifen.

Anamnestic waren er geen aanwijzingen voor hemorragische diathese, trombose, erytromelalgie of B-symptomen. Bij lichamelijk onderzoek was de milt 2 centimeter onder de ribbenboog palpabel en werden 2 hematomen aan de laterale zijde van het linkeronderbeen gezien. Verder onderzoek liet geen bijzonderheden zien, met name geen lymfadenopathie.

Laboratoriumonderzoek toonde een leukocytose ($23,8 \times 10^9/l$; referentiewaarde $4,0-10,0$) met in de differentiatie een linksverschuiving en een absolute basofilie ($4,3 \times 10^9/l$; $<0,2$), een forse trombocytose ($4.864 \times 10^9/l$; $150-400$) en een verhoogd lactaatdehydrogenase ($378 U/l$; <250). Daarnaast was er sprake van een normocytair bloedbeeld ('mean corpuscular volume' 94 fl ; $80-100$)

met een normaal hemoglobuline ($7,8 \text{ mmol/l}$; $7,5-10,0$). Gezien het sterk verhoogde trombocytenaantal werd gedacht aan een myeloproliferatieve aandoening en werd aanvullend onderzoek ingezet. De *JAK-2*-mutatie bleek negatief. Het *BCR-ABL*-fusiegen daarentegen was positief. Er werd een beenmergbiopsie verricht waarbij tevens een aspiraat werd verkregen. De cytologie van het beenmergaspiraats toonde een hypercellulair beenmerg met myeloïde hyperplasie en een fors toegenomen aantal megakaryocyten ($200-250$ per gezichtsveld; zie *Figuur 1*). Het blastenpercentage bedroeg 3%. De cristaatsbiopsie liet een beeld zien passend bij een chronisch myeloproliferatief neoplasma. De cytogenetica toonde 90% Philadelphia-chromosoom.

Op basis van bovenstaande resultaten werd de diagnose 'chronische myeloïde leukemie' (CML) in de chronische fase gesteld. Met het oog op de voorgenomen ingreep, die uiteraard werd uitgesteld, werd gekozen voor een snelle trombocytoreductie waarbij geen stollingsonderzoek is ingezet en geen aanvullende diagnostiek naar een verworven ziekte van Von Willebrand werd verricht. Patiënte werd behandeld met hydroxyureum en allopurinol. Ruim een maand na de gestelde diagnose werd een lumpectomie uitgevoerd waarbij de pathologie de volgende tumorkenmerken toonde: pT2N0Mx-mammacarcinoom, graad III, ER/PR/HER2-neu-tripelpositief. Op basis van deze kenmerken werd besloten tot de volgende behandeling: adjuvante radiotherapie, gevolgd door adjuvante chemokuren en adjuvante hormonale therapie (letrozol gedurende 5 jaar). Als adjuvante chemotherapie werd gekozen voor 6 kuren docetaxel-carboplatine-trastuzumab gevolgd door een jaar trastuzumab in verband met anthracyclinegebruik in het verleden.



Figuur 2. Het beloop van de bloedwaarden gedurende de behandeling.

Tabel 1. Cardiotoxiciteit van verschillende tyrosinekinaseremmers.⁹

Medicament	Type tyrosinekinase	Indicatie	Type cardiale schade
ponatinib	pan-BCR-ABL; RET; FLT-3; FGFR; PDGFR; VEGFR	CML, Ph+ALL	verlenging QT-interval klinisch niet uitgesloten
imatinib	BCR-ABL, c-kit, PDGFR- α/β	CML, Ph+ALL, GIST	CHF, LVEF \downarrow
dasatinib	BCR-ABL, c-kit, PDFFR- α/β , Src-familie	CML	QT-verlenging, perifeer oedeem, pericardeffusie
nilotinib	BCR-ABL, c-kit, PDGFR- α/β	CML	QT-verlenging
sunitinib	VEGFR 1-3, RET, PDFFR- α/β , c-kit, FLT3, CSF1R	RCC, GIST	hypertensie, LVEF \downarrow , CHF, MI
sorafinib	VEGFR 2-3, c-kit, PDFFR β , FLT-3, RAF1, BRAF	RCC, HCC	ACS, MI, hypertensie
lapatinib	EGFR, ERBB2	mammacarcinoom	asymptomatisch LVEF \downarrow
gefitinib	EGFR	NSCLC	
erlotinib	EGFR	NSCLC, pancreascarcinoom	

CML=chronische myeloïde leukemie, Ph+ALL=Philadelphia-positieve acute lymfatische leukemie, GIST=gastro-intestinale stromatumor, RCC=renaal celcarcinoom, HCC=hepatocellulair carcinoom, NSCLC='non-small-cell lung carcinoma', CHF=chronisch hartfalen, LVEF=linkerventrikel-ejectiefractie, MI=mitralisinsufficiëntie, ACS=acuut coronair syndroom.

Gezien de hoge SOKAL-score kwam zij volgens de huidige richtlijnen in aanmerking voor een tweedegeneratie-TKR voor de behandeling van de CML. Na de operatie startte zij met dasatinib (eenmaal daags 100 mg). Kort daarop startte de chemotherapiebehandeling in combinatie met trastuzumab. Deze behandeling verliep ongecompliceerd en er waren geen problemen in de bloedaanmaak (zie Figuur 2).

Ruim een halfjaar na start van de behandeling was de CML in moleculaire remissie en reageerde ook het mammacarcinoom goed op de behandeling. Vanwege mogelijke cardiotoxiciteit van zowel trastuzumab als dasatinib werd een ejectiefractie gemeten voor en na de 6 chemokuren, die onveranderd bleef.

Bespreking

Bij deze patiënte bleek sprake te zijn van 2 maligne aandoeningen en voor beide werd aan de hand van de toen geldende richtlijnen een behandelplan opgesteld. Er was echter wel bezorgdheid over de haalbaarheid en veiligheid van de combinatie van deze behandelingen. Bij CML is er sprake van een (9;22)translocatie die leidt tot de vorming van het BCR-ABL-fusiegen en vervolgens tot activatie van mitose en remming van apoptose. TKR's blokkeren het BCR-ABL-eiwit en spelen daarmee een rol in de behandeling van CML. Voor de behandeling van CML

zijn vier verschillende TKR's geregistreerd: imatinib, dasatinib, nilotinib en sinds maart 2013 ponatinib (Iclusig®).^{3,4} Ponatinib is geregistreerd voor de behandeling van volwassenen met chronische myeloïde leukemie in de chronische fase, acceleratiefase of blastaire fase die resistent zijn voor dasatinib of nilotinib; die intolerant zijn voor dasatinib of nilotinib en voor wie een vervolgbehandeling met imatinib klinisch niet aangewezen is of bij diegenen die de T315I-mutatie dragen. Tevens voor de behandeling van volwassenen met Philadelphia-chromosoom positieve acute lymfoblastische leukemie (Ph+ ALL) die resistent zijn voor dasatinib, die intolerant zijn voor dasatinib en voor wie een vervolgbehandeling met imatinib klinisch niet aangewezen is of bij diegenen die de T315I-mutatie dragen.⁵ HER2-neu-receptoren bieden een aangrijpingspunt in de behandeling van HER2-neu-positieve mammacarcinomen, aangezien blokkade van het tyrosinekinase-HER2-neu de celdeling tegengaat. Deze blokkade kan zowel extracellulair, door middel van antilichamen, als intracellulair, door middel van TKR's, plaatsvinden. De enige bewezen effectieve TKR bij mammacarcinoom is lapatinib.⁶ Een 'open-label' fase II-studie uit 2011 laat echter zien dat ook dasatinib, waarmee de patiënte in bovengenoemde casus werd behandeld, een bescheiden werkzaamheid heeft in de behandeling van mammacarcinomen en dat het middel goed wordt verdragen.⁷

Aanwijzingen voor de praktijk

1. De combinatiebehandeling van docetaxel/carboplatine, dasatinib en trastuzumab lijkt veilig en theoretisch zelfs voordelig te zijn bij de combinatie van mammacarcinoom en chronische myeloïde leukemie.
2. Er moet bij de behandeling rekening worden gehouden met cardiotoxiciteit van zowel trastuzumab als tyrosinekinaseremmers.

Trastuzumab is een antilichaam dat extracellulair bindt aan HER2-neu-receptoren, waardoor enerzijds de celdeling wordt geremd en anderzijds de tumorcel herkenbaar wordt gemaakt voor het afweersysteem. Een preklinische studie bij muizen laat zien dat de combinatie trastuzumab en dasatinib een synergistische werking heeft op de proliferatie van HER2-neu-positieve borstkankercellen. Er treedt een sterke remming van HER2-neu-activatie op en uiteindelijk is er sprake van een significant verminderd tumorvolume.⁸ Deze resultaten openen nieuwe wegen in de behandeling van HER2-neu-positieve mammacarcinomen. Van trastuzumab en TKR's weten we echter dat dit kan leiden tot cardiotoxiciteit, alhoewel dit per TKR verschilt (zie *Tabel 1*, pagina 276).⁹ Dasatinib heeft bijvoorbeeld geen invloed op de linkerventrielfunctie.

Chemotherapie werkt alleen bij delende cellen. TKR's voorkómen het delen van cellen en daaruit zou kunnen worden geconcludeerd dat de combinatie van chemotherapie en een TKR een contra-effectieve werking heeft. Er is echter aangetoond dat chemotherapie toch werkzaam is naast behandeling met een TKR.^{10,11} Pichot et al. toonden aan dat dasatinib en doxorubicine een synergistische werking hebben en zorgen voor remming van groei en blokkade van migratie.¹⁰ Somlo et al. lieten zien dat de combinatie dasatinib en capecitabine goed wordt verdragen en geassocieerd is met een klinisch voordeel bij een groot deel van de patiënten die worden behandeld voor een mammacarcinoom.¹¹

Wij rapporteren een patiënt die bij toeval tegelijkertijd een TKR voor CML en chemotherapie samen met trastuzumab voor mammacarcinoom moest krijgen. Onze ervaringen ondersteunen de bovengenoemde positieve bevindingen bij deze combinatiebehandeling. Terwijl wij in eerste instantie beducht waren voor onverwachte bijwerkingen of verminderde effectiviteit, bleken er bij nadere bestudering zowel aanwijzingen voor een gunstige uitkomst van het mammacarcinoom bij de combinatie dasatinib en trastuzumab als de combinatie dasatinib en chemotherapie. De behandeling van het mammacarcinoom is probleemloos verlopen, zonder dat dit ten koste ging van de behandeling van de CML.

Conclusie

Conclusie

Combinatiebehandeling van dasatinib, docetaxel/carboplatine en trastuzumab lijkt goed te worden verdragen en is theoretisch zelfs voordelig bij de combinatie van mammacarcinoom en CML. Wel moet rekening worden gehouden met de cardiotoxiciteit van deze middelen.

Referenties

1. Krause DS, Van Etten RA. Tyrosine kinases as targets for cancer therapy. *N Engl J Med* 2005;355:172-87.
2. Thomas DA, Faderl S, Cortes J, et al. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia with hyper-CVAD and imatinib mesylate. *Blood* 2004;103:4396-4407.
3. Ossenkoppele GJ, Janssen JJ, Posthuma EF, et al. Aanbevelingen voor de behandeling van chronische myeloïde leukemie 2011. *Ned Tijdschr Hematol* 2011;8:237-247.
4. Zie: www.cbg-meb.nl/CBG/nl/humane-geneesmiddelen/actueel/Nieuwe-geneesmiddelen-en-indicaties-in-maart-2013/
5. SPC van Ponatinib. Zie online onder: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002695/smops/Positive/human_smop_000487.jsp&mid=WC0b01ac058001d127
6. Roy V, Perez EA. Beyond trastuzumab: small molecule tyrosine kinase inhibitors in HER-2-positive breast cancer. *Oncologist* 2009;14:1061-9.
7. Mayer EL, Baurain JF, Sparano J, et al. A phase 2 trial of dasatinib in patients with advanced HER-2-positive and/or hormone receptor-positive breast cancer. *Clin Cancer Res* 2011;17:6897-6904.
8. Seone S, Montero JC, Ocana A, et al. Effect of multikinase inhibitors on cascade-independent cell death and DNA damage in HER2 overexpressing breast cancer cells. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:1432-46.
9. Orphanos GS, Ioannidis GN, Ardavanis AG. Cardiotoxicity induced by tyrosine kinase inhibitors. *Acta Oncologica* 2009;48:964-70.
10. Pichot CS, Hartig SM, Xia L, et al. Dasatinib synergizes with doxorubicin to block growth, migration and invasion of breast cancer cells. *Brit J Cancer* 2009;101:38-47.
11. Somlo G, Atzori F, Strauss LC, et al. Dasatinib plus capecitabine for advanced breast cancer: safety and efficacy in phase I study. *Clin Cancer Res* 2013;19:1884-93.

Ontvangen 9 april 2013, geaccepteerd 25 juni 2013.