

Strokovni prispevek/Professional article

NAŠE IZKUŠNJE PRI ZDRAVLJENJU KRONIČNE MIELOIČNE LEVKEMIJE Z IMATINIB MESILATOM

TREATMENT WITH IMATINIB MESILAT IN CHRONIC MYELOGENOUS LEUKEMIA - OUR EXPERIENCE

Mateja Grat, Joško Vučkovič

Interni oddelek, Splošna bolnišnica Celje, Oblakova ulica 5, 3000 Celje

Prispelo 2004-03-01, sprejeto 2004-03-17; ZDRAV VESTN 2004; 73: Suppl. I: 31-3

Ključne besede: kronična mieloična levkemija; zdravljenje; imatinib mesilat**Izvleček** – Izhodišča. Kronična mieloična levkemija (KML) je maligna klonska bolezen krvotvornih matičnih celic. Pri večini bolnikov najdemo recipročno translokacijo t(9,22), katere posledica je BCR-ABL onkogen in onkoprotein z aktivnostjo tirozin kinaze. Posledično nastopi deregulacija poti signalne transdukcije z motnjami celičnega cikla, inhibicijo apoptoze in proliferacijo celic. ABL specifični zaviralci tirozin kinaze selektivno zavro proliferacijo malignega klona.**Metode.** Pri 11 bolnikih v kronični fazi KML smo uvedli imatinib 400 mg dnevno. Ocenjevali smo citogenetski in hematološki odgovor ter pojavljanje neželenih učinkov zdravila.**Rezultati.** Z imatinibom smo dosegli dober citogenetski odgovor pri 78% bolnikov, od tega pri 11% popoln citogenetski odgovor. Pri vseh bolnikih je bila dosežena popolna hematološka remisija 4 tedne po uvedbi zdravila. Neželene učinke smo opazovali pri 55% bolnikov, resnejše hematološke neželene učinke pa pri 11% bolnikov.**Zaključki.** Pri zdravljenju bolnikov v kronični fazi KML z imatinibom smo dosegli dober citogenetski in popoln hematološki odgovor.

Uvod

Kronična mieloična levkemija (KML) je maligna klonska bolezen krvotvornih matičnih celic. Zanj je značilna nevtrofilna levkocitoza, bazofilija, anemija, trombocitoza in splenomegalija. V kostnem mozgu (KM) se kopičijo celice levkemičnega klona. Bolezen poteka sprva počasi (kronično obdobje), nato pospešeno do končnega obdobja (blastna preobrazba). Bolezen zdravimo s citostatiki, interferonom alfa, presaditvijo krvotvornih matičnih celic, v zadnjih letih pa tudi z usmerjenimi molekularnimi zdravili (1-6).

KML je prva bolezen, ki so jo povezali z določeno genetsko nepravilnostjo – recipročno translokacijo med kromosomom 9 in kromosomom 22 (1, 2). Posledica translokacije je skrajšanje enega od dolgih krakov kromosomskega para 22 (22, 22q-) in nastanek nenormalnega kromosoma, t. i. Philadelphia (Ph). Na genskomolekularni ravni pride do fuzije med BCR

Key words: chronic myelogenous leukemia; treatment; imatinib mesilat**Abstract** – Background. Chronic myelogenous leukemia (CML) is a malignant clonal disorder of hematopoietic stem cell. In majority of patients we find reciprocal chromosomal translocation t(9.22) which result in fusion oncoprotein with tyrosine kinase activity. The normal ABL protein is involved in the regulation of the cell cycle. Fusion oncoprotein deregulates signal transducing pathways, causing an abnormal cell cycling, inhibition of apoptosis and increased proliferation of cells. ABL specific tyrosin kinase inhibitors selectively inhibit the growth of BCR-ABL positive cells.**Methods.** Eleven patients with chronic phase CML were treated with 400 mg of oral imatinib daily. Patients were evaluated for cytogenetic and hematologic responses and toxic effects.**Results.** Imatinib induced major cytogenetic response (MCR) in 78% and a complete hematologic response (CHR) in 100% of eleven patients. We observe non hematologic toxic effects in 55% and grade 3 or 4 hematologic toxic effects in 11% of patients.**Conclusions.** Imatinib induced high rates of cytogenetic and hematologic responses in patients with chronic phase CML.

genom na kromosomu 22 in tja prispelim ABL genom iz kromosoma 9. Nastane nov BCR-ABL onkogen, katerega proizvod je BCR-ABL, onkoprotein z aktivnostjo tirozinske kinaze, ki je nenadzorovana (motena je celična proliferacija, zmanjšana je aderenza levkemičnih celic v stromi KM, zavrtja apoptoza) (1). Posledično to vodi v nesmrtnost levkemičnega klona. Zaradi poznavanja tega molekularnega mehanizma je bilo moč v zadnjem desetletju razviti usmerjeno molekularno zdravilo proti onkoproteinu, ki ga ni v zdravih celicah. Imatinib mesilat, STI 571 (signal transducing inhibitor) je sintetični inhibitor tirozin kinaze, ki je v klinični uporabi od leta 1998 (1). Inhibira aotofosforilacijo ABL dela tirozin kinaze pa tudi nekaterih drugih receptorjev (PDGFR, KIT receptorja, ABL sorodnih tirozin kinaz). Je specifični zaviralec, učinek na druge tirozin kinaze je nepomemben (1, 12). Povzroči selektivno zavoro BCR ABL pozitivnega malignega klona celic (2).

V Splošni bolnišnici Celje smo pričeli zdraviti bolnike z imatinibom (Glivec®) v letu 2002. V članku so prikazane naše izkušnje.

Metode

Bolniki

Vključili smo bolnike s KML v kroničnem obdobju, ki so bili že prej zdravljeni z drugimi zdravili ali pa smo jih zdravili prvič (Razpr. 1). Kronično obdobje smo opredelili z manj kot 15% blastov in manj kot 20% bazofilnih granulocitov v periferni krvi, manj kot 30% blastov s promielociti v periferni krvi ali KM ter številom trombocitov nad $100 \times 10^9/l$.

Razpr. 1. Značilnosti bolnikov pred pričetkom zdravljenja z imatinibom.

Table 1. Characteristics of patients before treatment with imatinib.

N	Starost ob dg. let	Spol	L ob dg. (× 10 ⁹ /l)	Ba %	Blasti %	Tr ob dg. (× 10 ⁹ /l)	Hb (g/l)	Meseci od dg do imatiniba	Poprejšnje zdravljenje
N	Age at dg. years	Sex	WBC at dg. (× 10 ⁹ /l)	Ba %	Blasts %	Pts at dg. (× 10 ⁹ /l)	Hb (g/l)	Months from dg to imatinib	Previous treatment
1.	57	M	13,1	3	0	286	137	180	HU
2.	45	Ž	60,7	5	2	322	142	18	HU
3.	62	Ž	19,2	4	4	427	133	47	HU
4.	44	Ž	175,0	2	1	514	137	12	HU, IFN, 6MP
5.	55	Ž	274,0	2	0	907	132	73	BU, IFN
6.	67	M	76,9	1	1	1220	106	37	HU, IFN, 6MP, C
7.	60	M	120,0	3	2	977	115	9	HU, IFN
8.	46	M	18,8	1	0	153	153	3	0
9.	35	M	12,7	1	0	1186	174	5	HU, IFN
10.	57	M	70,9	1	0	257	125	1	0
11.	54	M	122,0	2	0	242	112	78	BU, IFN

N - zaporedna številka bolnika / patient number

dg - diagnoza / diagnosis

M - moški / male

Ž - ženska / female

L, WBC - število levkocitov / white cell count

Ba - bazofilni nevtrofilci v periferni krvi / basophils in peripheral blood

Tr, Pts - število trombocitov / platelet count

Hb - hemoglobin / hemoglobin

HU - hidrokisura / hydroxyurea,

IFN - interferon alfa / interferon alpha

6MP - 6merkaptopurin / 6mercaptopurin

BU - busulfan / busulfan

C - citarabin / cytarabin

Razpr. 2. Rezultati zdravljenja z imatinibom pri devetih bolnikih.

Table 2. Treatment results with imatinib in nine patients.

N	PCR	CCR	mCR	CHR	L ob uvedbi imatiniba WBC at imatinib start (× 10 ⁹ /l)	L po mesecu zdravljenja WBC after one month (× 10 ⁹ /l)
1.	/	/	/	da / yes	6,9	7,6
2.	da / yes	/	/	da / yes	32,7	6,8
3.	/	/	da / yes	da / yes	16,5	9,9
4.	da / yes	/	/	da / yes	27,3	4,1
5.	da / yes	/	/	da / yes	24,4	7,3
6.	da / yes	/	/	da / yes	61,6	5,24
7.	da / yes	/	/	da / yes	90,6	8,2
8.	da / yes	/	/	da / yes	7,5	3,5
9.	/	da / yes	/	da / yes	18,7	4,9

N - zaporedna številka bolnika / patient number

PCR - delni citogenetski odgovor / partial cytogenetic response

CCR - popolni citogenetski odgovor / complete cytogenetic response

mCR - majhen citogenetski odgovor / minor cytogenetic response

CHR - popolni hematološki odgovor / complete hematologic response

L, WBC - število levkocitov / white cell count

Opredelitev meril za sledenje bolnikov

Bolnikom smo pred uvedbo imatiniba opravili hematološke in citogenetske preiskave (klasična citogenetika). Hematološke parametre smo spremljali na dva tedna prva dva meseca, kasneje enkrat mesečno. Citogenetske kontrole (FISH - fluorescenčna in situ hibridizacija) smo opravili po treh ali šestih mesecih in po enem letu zdravljenja.

Dober citogenetski odgovor (MCR - major cytogenetic response) smo opredelili s popolnim citogenetskim odgovorom (CCR - complete cytogenetic response), ko ni bilo več Ph pozitivnih celic in delnim citogenetskim odgovorom (PCR - partial cytogenetic response), ko je bil prisoten delež Ph pozitivnih celic med 1 do 35%. Majhen citogenetski odgovor (mCR - minor cytogenetic response) je predstavljal prisotnost Ph pozitivnih celic med 36 do 95%; pri ostanku nad 95% Ph pozitivnih celic pa ni bilo nikakršnega odgovora. Popolni hematološki odgovor smo opredelili s številom levkocitov pod $10 \times 10^9/l$, številom trombocitov pod $450 \times 10^9/l$, deležem bazofilnih granulocitov pod 20% v periferni krvi ter odsotnostjo blastov in promielocitov v periferni krvi.

Resnejše hematološke neželene učinke smo opredelili z znižanjem števila nevtrofilnih granulocitov pod $1 \times 10^9/l$ ali z znižanjem števila trombocitov pod $50 \times 10^9/l$.

Rezultati

Odgovor bolnikov na zdravljenje z imatinibom

Od julija 2002 do januarja 2004 smo zdravili z imatinibom v odmerku 400 mg dnevno enajst bolnikov v kroničnem obdobju KML. Pri vseh smo dosegli popolni hematološki odgovor. Čas, potreben za popolni hematološki odgovor, je bil en mesec. Pri dveh bolnikih nismo opravili citogenetskih kontrol. En bolnik je zdravljen šele dva meseca, drugi bolnik pa je po enem mesecu zdravljenja umrl zaradi akutnega miokardnega infarkta.

Dober citogenetski odgovor smo dosegli pri sedmih od devetih bolnikov, zdravljenih dlje kot 3 mesece (MCR - 78%), od tega je en bolnik dosegel popolni citogenetski odgovor (CCR - 11%), ostali pa delni (PCR - 67%) (Razpr. 2).

Neželeni učinki zdravljenja

Najpogosteje smo med neželenimi učinki opazili otekanje (4/9), nevtropenijo in trombocitopenijo (3/9), glavobol (1/9), bolečine v sklepih (1/9). Ob resnejših neželenih učinkih smo znižali odmerek zdravila ali ga začasno ukiniteli.

Razpravljanje

V obdobju od julija 2002 do januarja 2004 smo v Splošni bolnišnici Celje zdravili enajst bolnikov z imatinibom. Rezultati zdravljenja so podobni, kot jih navajajo drugi avtorji (3, 7-11). MCR smo dosegli pri 78%, CCR pri 11% in PCR pri 67% bolnikov. Bolniki so zdravilo dobro prenašali.

Resnejši neželeni učinki z nevtropenijo ali trombocitopenijo so se pojavili v 11%. Zaradi teh smo pri 55% bolnikov prehodno znižali odmerek ali zdravilo začasno ukiniteli. Podobna poročila navajajo tudi drugi avtorji (7-9, 11).

Bolnike smo zdravili od 1-13 mesecev. V tem času bolezen pri nikomer ni napredovala. Glede na poročila iz literature so bili ti rezultati pričakovani.

Največji uporabljen odmerek je bil 400 mg dnevno. Občasno smo ga znižali zaradi pomembnejše levkopenije ali trombocitopenije.

topenije (8, 10, 11). To se je zrcalilo tudi v deležu doseženega popolnega citogenetskega odgovora. Menimo, da lahko te rezultate še izboljšamo z zvečanjem odmerka, ki bi ga posamezni bolnik prenesel ali s kombiniranim zdravljenjem (3, 4, 7, 9, 10, 12).

Imatinib je pri naših bolnikih izboljšal rezultate zdravljenja KML ter kakovost njihovega življenja.

Literatura

1. Deininger MW, Goldman JM, Melo JV. The molecular biology of chronic myeloid leukemia. *Blood* 2000; 96: 3343-56.
2. Deininger MW, Goldman JM, Lydon N, Melo JV. The tyrosine kinase inhibitor CGP57148B, selectively inhibits the growth of BCR-ABL-positive cells. *Blood* 1997; 90: 3691-8.
3. Goldman JM, Marin D. Management decisions in chronic myeloid leukemia. *Seminars in Hematology* 2003; 40: 97-103.
4. Peggs K, Mackinnon S. Imatinib mesylate - The new gold standard for treatment of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003; 348:1048-150.
5. Kalidas M, Kantarjian H, Talpaz M. Chronic myelogenous leukemia. *JAMA* 2001; 286: 895-8.
6. Beutler E, Lichman MA, Coller BS et al. Chronic myelogenous leukemia and related disorders. In: *Williams Haematology* 6th ed. New York: McGraw Hill, 2001: 1085-106.
7. Goldman JM. STI 571 for chronic myeloid leukemia. 6th seminar New trends in the treatment of acute leukemia. Dubrovnik: Division of Haematology, School of Medicine, University of Zagreb, 2001: 86-6.
8. Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A et al. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 2002; 346: 645-52.
9. Talpaz M, Silver RT, Druker BJ et al. Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia: results of a phase 2 study. *Blood* 2002; 99: 1928-37.
10. Cortes J, Giles F, O'Brien S et al. Result of high-dose imatinib mesylate in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia after failure of interferon-alpha. *Blood* 2003; 102: 83-6.
11. Glaser M, Grmek Zemljic T, Borin P. Naše izkušnje pri zdravljenju KML z imatinib mesilatom. In: *Interna medicina 2003 - Novosti in aktualnosti*. Zbornik predavanj. Ljubljana: Slovensko zdravniško društvo, 2003: 41-4.
12. Sawyers CL, Hochhaus A, Feldman E et al. Imatinib induces hematologic and cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in myeloid blast crisis: results of a phase II study. *Blood* 2002; 99: 1530-9.