

Strokovni prispevek/Professional article

# NAŠE IZKUŠNJE ZDRAVLJENJA KRONIČNE MIELOIČNE LEVKEMIJE Z IMATINIB MESILATOM

## OUR EXPERIENCE WITH TREATMENT OF CHRONIC MYELOID LEUKEMIA WITH IMATINIB MESYLATE

*Mojca Modic, Matjaž Sever*

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

Prispelo 2004-02-26, sprejeto 2004-03-10; ZDRAV VESTN 2004; 73: Suppl. I: 27-30

**Ključne besede:** *imatinib mesilat; kronična mieloična levkemija; zdravljenje***Izvleček** – Izhodišča. *Imatinib mesilat je inhibitor tirozinske kinaze. Pričeli so ga uporabljati leta 1998. Z njim lahko dosežemo popolno molekularnogenetično remisijo pri kronični mieloični levkemiji (KML). Učinkovit je v vseh treh obdobjih KML, čeprav so najdaljša obdobja molekularne remisije opisana predvsem v kroničnem obdobju. Obstaja odprtih še precej vprašanj glede trajanja molekularne remisije in preživetja bolnikov, ki so jih zdravili samo z imatinib mesilatom.*

Metode in rezultati. *Od oktobra 2001 do januarja 2004 smo zdravili z imatinib mesilatom na KO za hematologijo v Ljubljani 31 bolnikov s KML. Dnevni odmerek imatinib mesilata je bil od 300–600 mg. Dvanajst bolnikov je bilo v kroničnem obdobju bolezni, 13 bolnikov v obdobju pospešenega poteka bolezni in 3 bolniki v blastni preobrazbi. Dva bolnika smo zdravili z imatinib mesilatom po nesorodni presaditvi perifernih krvotvornih matičnih celic (PKMC) zaradi ponovitve KML. Vsi bolniki so prej že prejeli zdravila (hidroksiurea, citozinarabinozid, interferon alfa). Pri bolnikih v kroničnem obdobju bolezni smo dosegli popolni citogenetični odgovor (PCO) pri 33,3% bolnikov, popolni molekularnogenetični odgovor (PMO) pa pri 41,7% bolnikov. V obdobju pospešenega poteka bolezni smo dosegli PCO pri 30,8% bolnikov, PMO pa pri 46,2%. Pri nobenem od bolnikov v blastni preobrazbi KML nismo dosegli PCO in PMO. Ugotavljali smo tudi neželene učinke zdravljenja z imatinib mesilatom, ki so bili taki, kot jih opisujejo v literaturi. Najpogosteje so bolniki imeli bolečine v mišicah in kosteh udov (20,0%).*

Zaključki. *Zdravljenje KML z imatinib mesilatom je zelo učinkovito predvsem v kroničnem obdobju in pospešenem poteku bolezni. Ni pa še dolgoročnih raziskav o preživetju bolnikov, pri katerih so dosegli z imatinib mesilatom citogenetično in molekularnogenetično remisijo. Alogenična presaditev PKMC ostaja trenutno še vedno edini način ozdravitve KML.*

## Uvod

Kronična mieloična levkemija (KML) je klonska bolezen krvotvornih matičnih celic. V spremenjenih celicah ugotovimo kromosom Philadelphia (Ph). Gre za spremenjen kromosom 22, nastal zaradi translokacije DNK med kromosomoma 9 in

**Key words:** *imatinib mesylate; chronic myeloid leukemia; treatment***Abstract** – Background. *Imatinib mesylate is an Abl kinase inhibitor capable of producing a sustained complete molecular response in chronic myelogenous leukemia (CML). It is effective in all three phases of CML with the longest response in the chronic phase. Imatinib has been in use only since 1998 and many questions about its efficacy and use are still unanswered.*

Methods and results. *From October 2001 until January 2004 thirty-one patients with CML have been treated with imatinib (300–600 mg/day) at our institution. Twelve patients were in chronic phase of CML, 13 in accelerated phase and 3 in blast crisis. Two were treated after unrelated peripheral blood stem cell transplantation (PBSCT) due to CML reactivation. All had been treated prior to instituting imatinib (hydroxiurea, interferon – alpha, cytarabine). Complete cytogenetic response (CCR) in patients in chronic phase occurred in 33.3% and complete molecular response (CMR) occurred in 41.7%. CCR in patients in accelerated phase occurred in 30.8% and CMR occurred in 46.2%. None of the patients in blast crisis had CCR or CMR. Several side effects were reported during the treatment. However, among them there was not the most common side effect reported in other studies. Limb muscle and bone pains (20%) were the most frequently reported side effects in our group of patients.*

Conclusions. *Imatinib has been found to be most effective in chronic and accelerated phase of CML. However, there is still not enough data about its long-term use and prognosis. For the time being, PBSCT remains the only proven curative treatment of CML.*

22, t(9;22) (q34;q11). Posledica je nov fuzijski onkogen, ki ga imenujemo BCR-ABL, in nova beljakovina z lastnostmi tirozinske kinaze (1). Povprečno preživetje bolnikov s KML je 3 do 6 let (2). Večina jih umre zaradi napredovanja bolezni v obdobju pospešenega poteka in blastne preobrazbe. Zaenkrat edino

alogenična presaditev krvotvornih matičnih celic (KMC) lahko omogoči ozdravitev KML. Presaditev opravimo v prvem letu bolezni, ko je bolnik v kroničnem obdobju, pri mlajših od 55 let, če imajo HLA skladnega sorodnega darovalca. Pri bolnikih, ki nimajo sorodnega darovalca, pride v poštev nesorodna presaditev do starosti 35 let. Preživetje bolnikov, ki so jih zdravili z interferonom alfa in citozinarabinozidom, je daljše kot preživetje bolnikov, ki so prejeli hidroksiureo. Razvoj molekularnogenetičnih preiskav kvantitativne polimerazne verigene reakcije (PCR) nam omogoča, da lahko napovemo citogenetično in klinično ponovitev bolezni.

Imatinib mesilat (Gleevec, Glivec, STI571) je inhibitor tirozinske kinaze, ki zavre kinazno aktivnost BCR-ABL in na ta način prepreči proliferacijo pozitivnih predhodnikov PH (3, 4). Deluje na način kompetitivne inhibicije z adenozin trifosfatom in s tem tirozinskim kinazam preprečuje fosforilacijo tarčnih beljakovin v celici. Imatinib mesilat je učinkovito zdravilo v vseh obdobjih KML, vendar je zdravljenje najuspešnejše v kroničnem obdobju (5). O popolnem hematološkem odgovoru govorimo, kadar je v periferni krvni sliki manj kot  $10 \times 10^9/L$  levkocitov, normalna koncentracija hemoglobina, normalno število trombocitov in normalna diferencialna bela krvna slika. Citogenetični odgovor ocenjujemo glede na odstotek metafaz s t(9;22) v kostnem mozgu. Dober (major) citogenetični odgovor je, kadar najdemo manj kot 35% Ph-pozitivnih metafaz v kostnem mozgu. Popoln citogenetični odgovor pa je takrat, ko teh metafaz v kostnem mozgu ni več. Zadnje raziskave so ugotovile, da je velika povezanost med odstotkom Ph-pozitivnih metafaz v kostnem mozgu in vrednostjo BCR-ABL v krvi, določeno s kvantitativno PCR (6, 7). KML je bila do sedaj z zdravili neozdravljiva kronična bolezen. Ni pa še dolgoročnih raziskav o bolnikih, pri katerih so dosegli citogenetično in molekularnogenetično remisijo z imatinib mesilatom.

Namen prispevka je opisati naše izkušnje pri zdravljenju KML v različnih obdobjih bolezni z imatinib mesilatom.

## Bolniki in načini zdravljenja

Od avgusta 2001 do januarja 2004 smo zdravili na Kliničnem oddelku za hematologijo v Ljubljani 31 bolnikov s KML z imatinib mesilatom v različnih obdobjih bolezni. KML smo opredelili na osnovi kliničnega pregleda, celotne krvne slike, citološke ocene kostnega mozga in citogenetičnih ter molekularnogenetičnih preiskav kostnega mozga. Napredovalo bolezen smo opredelili kot stanje, ko dotedanje zdravljenje ni bilo več učinkovito, vranica se je večala, naraščalo je število levkocitov, pojavila se je hujša anemija, pogosto je bila zvečana telesna temperatura. Ko se je pojavila klinična in hematološka slika akutne levkemije, smo govorili o blastni preobrazbi. Citogenetične preiskave so opravili v Laboratoriju za citogenetiko bolnišnice Maribor. Popoln citogenetični odgovor smo opredelili takrat, ko ni bilo več Ph pozitivnih metafaz v kostnem mozgu. Molekularnogenetično preiskavo (kvantitativni PCR) iz periferne krvi in kostnega mozga smo naredili v Hematološkem laboratoriju Kliničnega oddelka za hematologijo v Ljubljani. Molekularno remisijo smo opredelili kot stanje, v katerem je bilo razmerje BCR-ABL/BCR pod 0,045. Povprečna starost bolnikov v kroničnem obdobju KML je bila 48 let, v obdobju pospešenega poteka bolezni 44 let in v obdobju blastne preobrazbe 40 let. Od 31 bolnikov jih je imelo 30 prisoten kromosom Philadelphia, pri enem pa je bil odsoten. Bolnike smo pričeli zdraviti v različnih obdobjih bolezni: 12 v kroničnem obdobju (Razpr. 1), 13 v obdobju pospešenega poteka bolezni (Razpr. 2), 3 v blastni preobrazbi (Razpr. 3), 2 po nesorodni presaditvi KMC zaradi ponovitve bolezni, za enega bolnika nimamo podatkov. Vse bolnike smo prej že zdravili: 13 bolnikov je prejelo hidroksiureo, 12 bolnikov interferon alfa, 5 bolnikov interferon alfa in citozinarabinozid, 1 bolnik pa je prejel hidroksiureo, ob tem pa smo mu še obsevali vranico. Vzrok za

### Razpr. 1. Značilnosti bolnikov v kroničnem obdobju KML pred začetkom zdravljenja z imatinib mesilatom.

Table 1. Characteristics of patients with CML in chronic phase before beginning of the treatment with imatinib mesylate.

| Bolnik  | Spol | Starost ob pričetku zdravljenja   | Prisotnost Ph | Zdravljenje pred tem |
|---------|------|-----------------------------------|---------------|----------------------|
| Patient | Sex  | Age at the beginning of treatment | Ph positive   | Previous treatment   |
| 1. BJ   | m    | 60                                | Ph+           | H,I+C                |
| 2. DE   | m    | 23                                | Ph+           | H                    |
| 3. GL   | m    | 33                                | Ph+           | H,I+C                |
| 4. KO   | ž(f) | 49                                | Ph+           | H                    |
| 5. LJ   | m    | 46                                | Ph+           | I+C                  |
| 6. MŠ   | m    | 72                                | Ph+           | H                    |
| 7. NA   | ž(f) | 78                                | Ph+           | H                    |
| 8. PJ   | m    | 65                                | Ph+           | H,I                  |
| 9. RS   | m    | 32                                | Ph+           | H                    |
| 10. SD  | ž(f) | 40                                | Ph+           | H,I+C                |
| 11. VJ  | ž(f) | 44                                | Ph+           | H                    |
| 12. ZJ  | m    | 33                                | Ph+           | H                    |

H - hidroksiurea / hydroxiurea, I - interferon / interferon, I+C - interferon in citarabin / interferon and cytarabine

### Razpr. 2. Značilnosti bolnikov v obdobju pospešenega poteka KML pred začetkom zdravljenja z imatinib mesilatom.

Table 2. Characteristics of patients with CML in accelerated phase before beginning of the treatment with imatinib mesylate.

| Bolnik  | Spol | Starost ob pričetku zdravljenja   | Prisotnost Ph | Zdravljenje pred tem |
|---------|------|-----------------------------------|---------------|----------------------|
| Patient | Sex  | Age at the beginning of treatment | Ph positive   | Previous treatment   |
| 1. BZ   | m    | 31                                | Ph+           | H,I                  |
| 2. CFM  | m    | 53                                | Ph+           | I                    |
| 3. ČN   | ž(f) | 33                                | Ph+           | H,I,I+C              |
| 4. DT   | m    | 47                                | Ph+           | I                    |
| 5. DD   | ž(f) | 43                                | Ph+           | I                    |
| 6. EA   | m    | 60                                | Ph+           | H,I                  |
| 7. FKT  | ž(f) | 31                                | Ph+           | I                    |
| 8. GE   | ž(f) | 80                                | Ph+           | H                    |
| 9. KG   | m    | 36                                | Ph+           | H                    |
| 10. SS  | m    | 68                                | Ph+           | H                    |
| 11. ŠJ  | m    | 33                                | Ph+           | H,I                  |
| 12. VM  | ž(f) | 45                                | Ph+           | H,I                  |
| 13. ZD  | m    | 17                                | Ph+           | H                    |

H - hidroksiurea / hydroxiurea, I - interferon / interferon, I+C - interferon in citarabin / interferon and cytarabine

### Razpr. 3. Značilnosti bolnikov v obdobju blastne preobrazbe KML pred začetkom zdravljenja z imatinib mesilatom.

Table 3. Characteristics of patients with CML in blast crisis before beginning of the treatment with imatinib mesylate.

| Bolnik  | Spol | Starost ob pričetku zdravljenja   | Prisotnost Ph | Zdravljenje pred tem |
|---------|------|-----------------------------------|---------------|----------------------|
| Patient | Sex  | Age at the beginning of treatment | Ph positive   | Previous treatment   |
| 1. OV   | m    | 42                                | Ph+           | H,I                  |
| 2. OP   | ž(f) | 26                                | Ph+           | H                    |
| 3. TV   | m    | 52                                | Ph+           | H,I                  |

H - hidroksiurea / hydroxiurea, I - interferon / interferon, I+C - interferon in citarabin / interferon and cytarabine

spremembo zdravljenja je bil pri 16 bolnikih njegova neučinkovitost, pri 10 zamenjava v kronični fazi bolezni, pri 2 zaradi neželenih učinkov, pri 2 zaradi ponovitve bolezni po nesorodni PKMC, za 1 bolnika nimamo podatkov. Povprečni čas od odkritja bolezni do začetka prejetja imatinib mesilata je znašal pri bolnikih v kroničnem obdobju 18 mesecev, v obdobju pospešenega poteka 36 mesecev, v obdobju blastne preobrazbe 15 mesecev. Pri 4 bolnikih je bila narejena nesorodna

Razpr. 4. *Hematološki, citogenetični in molekularnogenetični izsledki pri bolnikih s KML v kroničnem obdobju pred in med zdravljenjem z imatinib mesilatoma.*

Table 4. *Hematologic, cytogenetic and molecular results of patients with CML in chronic phase before and during the treatment with imatinib mesylate.*

| Bolnik<br>Patient | Velikost vranice<br>pod LRL (cm)<br>pred zdrav.<br>Spleen size<br>under LCM (cm)<br>before treatment | Pred zdravljenjem<br>Before treatment |             |                        |         | Citogenetična<br>remisija<br>Cytogenetic<br>response | Molekularna<br>remisija<br>Molecular<br>response | Čas<br>zdravljenja<br>(meseči)<br>Time of<br>treatment<br>(months) |
|-------------------|--|---------------------------------------|-------------|------------------------|---------|--|--|--|
|                   |  | L<br>( $\times 10^9$ )                | Hb<br>(g/l) | T<br>( $\times 10^9$ ) | Bl<br>% |  |  |  |
| 1. BJ             | N  | 2,4                                   | 114         | 132                    | -       | PCO, CCR   | PMO, CMR   | 19   |
| 2. DE             | 20   | 8,8                                   | 88          | 206                    | 0       | -  | -  | 6  |
| 3. GL             | 1  | 3,6                                   | 146         | 101                    | -       | -  | ni dosežena,<br>not present                      | 7  |
| 4. KO             | N  | 99,8                                  | 115         | 736                    | -       | -  | -  | 2  |
| 5. LJ             | N  | 3,1                                   | 141         | 121                    | -       | -  | PMO, CMR   | 11   |
| 6. MŠ             | N  | 16,0                                  | 129         | 639                    | 0       | -  | -  | 2  |
| 7. NA             | N  | 43,0                                  | 125         | 764                    | -       | -  | -  | 3  |
| 8. PJ             | N  | 7,6                                   | 124         | 94                     | -       | PCO, CCR   | PMO, CMR   | 11   |
| 9. RS             | 9  | 6,2                                   | 113         | 133                    | 0       | PCO, CCR<br>že prisotna,<br>already present          | PMO, CMR   | 12   |
| 10. SD            | N  | 3,3                                   | 108         | 153                    | 0       | že prisotna,<br>already present                      | že prisotna,<br>already present                  | 13   |
| 11. VJ            | 3  | 16,4                                  | 119         | 732                    | 0       | PCO, CCR   | PMO, CMR   | 11   |
| 12. ZJ            | N  | 39,0                                  | 118         | 358                    | -       | -  | -  | 4  |

N - normalna, LRL - levi rebrni lok, L - levkociti, Hb - hemoglobin, T - trombociti, Bl - blasti, PCO - popoln citogenetski odgovor, PMO - popoln molekularni odgovor

N - normal, LCM - left costal margin, L - WBC count, Hb - hemoglobin, T - platelet count, Bl - blasts, CCR - complete cytogenetic response, CMR - complete molecular response

Razpr. 5. *Hematološki, citogenetični in molekularnogenetični izsledki pri bolnikih s KML v obdobju metamorfoze pred in med zdravljenjem z imatinib mesilatoma.*

Table 5. *Hematologic, cytogenetic and molecular results of patients with CML in accelerated phase before and during the treatment with imatinib mesylate.*

| Bolnik<br>Patient | Velikost vranice<br>pod LRL (cm)<br>pred zdrav.<br>Spleen size<br>under LCM (cm)<br>before treatment | Pred zdravljenjem<br>Before treatment |             |                        |         | Citogenetična<br>remisija<br>Cytogenetic<br>response | Molekularna<br>remisija<br>Molecular<br>response | Čas<br>zdravljenja<br>(meseči)<br>Time of<br>treatment<br>(months) |
|-------------------|--|---------------------------------------|-------------|------------------------|---------|--|--|--|
|                   |  | L<br>( $\times 10^9$ )                | Hb<br>(g/l) | T<br>( $\times 10^9$ ) | Bl<br>% |  |  |  |
| 1. BZ             | N  | 10,6                                  | 126         | 297                    | -       | PCO, CCR   | PMO, CMR   | 13   |
| 2. CFM            | N  | 47,6                                  | 137         | 77                     | -       | -  | PMO, CMR   | 14   |
| 3. ČN             | 5  | 27,8                                  | 107         | 402                    | 2       | -  | -  | 6  |
| 4. DT             | N  | 122,8                                 | 112         | 317                    | -       | PCO, CCR   | PMO, CMR   | 17   |
| 5. DD             | N  | 12,1                                  | 112         | 309                    | -       | -  | PMO, CMR   | 10   |
| 6. EA             | 4  | 33,1                                  | 80          | 87                     | 20      | -  | -  | 6  |
| 7. FKT            | -  | -                                     | -           | -                      | -       | PCO, CCR   | PMO, CMR   | 12   |
| 8. GE             | N  | 16,3                                  | 134         | 839                    | -       | -  | ni dosežena,<br>not present                      | 3  |
| 9. KG             | N  | 97,9                                  | 113         | 745                    | -       | -  | -  | 1  |
| 10. SS            | N  | 53,5                                  | 112         | 1111                   | -       | -  | -  | 4  |
| 11. ŠJ            | N  | 17,9                                  | 146         | 367                    | 0       | -  | -  | 2  |
| 12. VM            | N  | 81,9                                  | 129         | 135                    | 1       | PCO, CCR   | PMO, CMR   | 15   |
| 13. ZD            | 20   | 97,0                                  | 125         | 654                    | 6       | -  | -  | 1  |

N - normalna, LRL - levi rebrni lok, L - levkociti, Hb - hemoglobin, T - trombociti, Bl - blasti, PCO - popoln citogenetski odgovor, PMO - popoln molekularni odgovor.

N - normal, LCM - left costal margin, L - WBC count, Hb - hemoglobin, T - platelet count, Bl - blasts, CCR - complete cytogenetic response, CMR - complete molecular response.

PKMC, pri enem pa sorodna PKMC. Od tega sta 2 bolnika prejela imatinib mesilat po presaditvi, trije pa pred presaditvijo. Odmerek imatinib mesilata je bil pri bolnikih v kroničnem obdobju KML 400 mg dnevno, pri bolnikih v pospešenem poteku bolezni in blastni preobrazbi pa od 300 mg do 600 mg dnevno. V obdobju zdravljenja so 3 bolniki umrli, 2 pa sta prenehala prihajati k nam na kontrolo. Trenutno se zdravi z imatinib mesilatoma 26 bolnikov.

## Rezultati

Od 12 bolnikov v kroničnem obdobju KML so 4 (33,3%) imeli povečano vranico (Razpr. 4). V krvni sliki je bilo povprečno število levkocitov  $20,8 (3,1-99,8) \times 10^9/L$ , hemoglobina  $120 (88-146) g/L$  in število trombocitov  $347 (94-764) \times 10^9/L$ . Hematološko remisijo smo dosegli pri 8 (66,7%) bolnikih v povprečno 53 (21-214) dneh, pri 3 (25%) je bila že prisotna, za 1 (8,3%) bolnika nimamo podatkov. Pri 4 (33,3%) bolnikih smo dosegli citogenetično remisijo, pri 1 (8,3%) je bila prisotna že pred pričetkom zdravljenja, za 7 bolnikov (83,3%) nimamo podatkov. Pri 5 (41,7%) bolnikih smo dosegli molekularnogenetično remisijo, pri 1 (8,3%) je bila že prisotna, pri 1 (8,3%) je nismo dosegli, za 5 (41,7%) bolnikov nimamo podatkov. Povprečni čas zdravljenja z imatinib mesilatoma je znašal 8,4 (2-19) meseca.

Od 13 bolnikov v obdobju pospešene poteka bolezni (Razpr. 5) imamo podatke pred pričetkom zdravljenja za 12 bolnikov. Od teh so 3 (23,1%) imeli povečano vranico. V krvni sliki je bilo povprečno število levkocitov  $51,5 (10,6-122,8) \times 10^9/L$ , hemoglobina  $119 (80-146) g/L$  in število trombocitov  $445 (77-1111) \times 10^9/L$ . Po pričetku zdravljenja imamo podatke za 13 bolnikov. Hematološko remisijo smo dosegli pri 11 (84,6%) bolnikih v povprečno 42 (7-169) dneh, za 2 (15,4%) bolnika nimamo podatkov. Pri 4 (30,8%) bolnikih smo dosegli citogenetično remisijo, za 9 bolnikov (69,2%) pa nimamo podatkov. Pri 6 (46,2%) bolnikih smo dosegli molekularnogenetično remisijo, pri 1 (7,7%) je nismo dosegli, za 6 (46,2%) bolnikov pa nimamo podatkov. Povprečen čas zdravljenja z imatinib mesilatoma je znašal 8,0 (1-17) meseca. V obdobju blastne preobrazbe smo zdravili 3 bolnike (Razpr. 6). Pri nobenem nismo dosegli molekularnogenetične remisije. Neželene učinke smo spremljali pri 30 bolnikih (Razpr. 7), zasledili smo jih pri 16 (53,3%). Bolniki so najpogosteje navajali bolečine v mišicah in kosteh okončin (20%), izpuščaji (10%), mišične krče (6,7%), navzeo (6,7%), glavobol (3,3%), v krvni sliki pa smo ugotavljali levkopenijo (6,7%), anemijo (3,3%) in trombocitopenijo (3,3%).

## Razpravljanje

Prvo obdobje kliničnih raziskav z imatinib mesilatoma se je začelo leta 1998 v ZDA pri 54 bolnikih. Izvedli so jo pri bolnikih v pospešenem obdobju KML, pri katerih zdravljenje z interferonom alfa ni bilo uspešno ali zdravljenje ni bilo možno zaradi hudih neželenih učinkov, in pri bolnikih v blastni preobrazbi. Imatinib mesilat so prejeli v dnevni odmerki enakem ali večjem od 300 mg. Ob tem so imeli bolniki zanemarljivo malo neželenih učinkov (2). Drugo obdobje kliničnih raziskav je zajelo prek 1000 bolnikov. Pri

Razpr. 6. *Hematološki, citogenetični in molekularnogenetični izsledki pri bolnikih s KML v obdobju blastne preobrazbe pred in med zdravljenjem z imatinib mesilatom.*

Table 6. *Hematologic, cytogenetic and molecular results of patients with CML in blast crisis before and during the treatment with imatinib mesylate.*

| Bolnik<br>Patient | Velikost vranice<br>pod LRL (cm)<br>pred zdrav.<br>Spleen size<br>under LCM (cm)<br>before treatment | Pred zdravljenjem<br>Before treatment |             |                        |         | Citogenetična<br>remisija<br>Cytogenetic<br>response | Molekularna<br>remisija<br>Molecular<br>response | Čas<br>zdravljenja<br>(meseči)<br>Time of<br>treatment<br>(months) |
|-------------------|--|---------------------------------------|-------------|------------------------|---------|--|--|--|
|                   |  | L<br>( $\times 10^9$ )                | Hb<br>(g/l) | T<br>( $\times 10^9$ ) | Bl<br>% |  |  |  |
| 1. OV             | 2  | 37,4                                  | 92          | 23                     | 10      | -  | -  | 2  |
| 2. OP             | 30   | 475,2                                 | 81          | 138                    | 28      | -  | ni dosežena,<br>not present                      | 7  |
| 3. TV             | 11   | 22,9                                  | 80          | 319                    | -       | -  | -  | 0,25   |

N - normalna, LRL - levi rebri lok, L - levkociti, Hb - hemoglobin, T - trombociti, Bl - blasti, PCO - popolen citogenetski odgovor, PMO - popolen molekularni odgovor.

Legend: N - normal, LCM - left costal margin, L - WBC count, Hb - hemoglobin, T - platelet count, Bl - blasts, CCR - complete cytogenetic response, CMR - complete molecular response.

Razpr. 7. *Neželeni učinki pri zdravljenju z imatinib mesilatom.*

Table 7. *Side effects of imatinib mesylate treatment.*

| Neželeni učinek<br>Side effect                                   | Pogostnost<br>Frequency<br>% |
|--|------------------------------|
| Bolečine v mišicah in kosteh okončin / Limb muscle and bone pain | 20,0                         |
| Izpuščaji / Rash   | 10,0                         |
| Mišični krči / Muscle cramps                                     | 6,7                          |
| Nauzea / Nausea  | 6,7                          |
| Levkopenija / Leukopenia   | 6,7                          |
| Glavobol / Headache  | 3,3                          |
| Anemija / Anemia   | 3,3                          |
| Trombocitopenija / Thrombocytopenia                              | 3,3                          |

tem so dosegli popolni citogenetični odgovor v kroničnem obdobju KML pri 41% bolnikov, v pospešenem poteku boleznih pri 17% bolnikov, v blastni preobrazbi pa v 7% (8-10). Tretje obdobje kliničnih raziskav IRIS (International Randomised Study of Interferon versus ST1571) je vključilo 1106 bolnikov z novoodkrito KML, ki so prejeli imatinib mesilat 400 mg dnevno ali interferon alfa (5 milijonov enot/m<sup>2</sup>) in citozinarabinozid 10 dni 20 mg/m<sup>2</sup> vsak mesec. Bolnike so spremljali 18 mesecev. Dober (major) molekularni odgovor so opredelili kot zmanjšanje vrednosti razmerja BCR-ABL/BCR na več oziroma enako 3 log. Dosegli naj bi ga pri 39% novoodkritih bolnikov s KML, ki so jih zdravili 12 mesecev z imatinib mesilatom in samo pri 2% bolnikov, ki so prejeli interferon alfa in citozinarabinozid (11). V naši skupini bolnikov smo dosegli v kroničnem obdobju KML citogenetično remisijo pri 33,3% bolnikov, vendar pa za 7 bolnikov nimamo podatkov. Molekularnogenetično remisijo (razmerje BCR-ABL/BCR pod 0,045) smo dosegli v tej skupini pri 41,7% bolnikov, a tudi tu za 5 bolnikov nimamo podatkov. Najdaljše obdobje zdravljenja z imatinib mesilatom v kroničnem obdobju KML je bilo 19 mesecev. Glede na izsledke naštetih raziskav lahko rečemo, da so naši podatki podobni, kot jih navajajo v literaturi. V skupini bolnikov s pospešenim potekom boleznih smo dosegli citogenetično remisijo v 30,8%, vendar tudi tu za 9 bolnikov nimamo podatkov. Molekularnogenetično remisijo smo dosegli pri 46,2% bolnikov. Najdaljše obdobje zdravljenja z imatinib mesilatom je bilo 17 mesecev. V skupini bolnikov z blastno preobrazbo (samo trije bolniki) nismo dosegli pri nobenem molekularnogenetične remisije, vendar je bil tudi čas zdravljenja kratek. Pri dveh bolnikih je bolezen hitro napredovala in so umrli, pri tretjem

bolniku pa smo se odločili za nesoročno presaditev PKMC. V tretjem obdobju kliničnih raziskav IRIS so ugotavljali tudi neželene učinke imatinib mesilata. Hudi nehematološki neželeni učinki (3. in 4. stopnje) so bili v njihovi raziskavi redki. Od vseh neželenih učinkov so se najpogosteje pojavljali: zastoj tekočine z oteklina (54%), slabost (42,9%), mišični krči (36,5%), bolečine v mišicah in kosteh (36,3%), izpuščaji (33,9%), utrujenost (31,8%) in driska (31,6%). V naši skupini bolnikov so od neželenih učinkov najpogosteje nastopile bolečine v mišicah in kosteh okončin (20%), za njimi pa izpuščaji, mišični krči in levkopenija. Zastoj tekočine z oteklina, ki jo navajajo v nekaterih raziskavah kot najpogostejši neželeni učinek, nismo zasledili pri nobenem bolniku.

## Zaključki

Na osnovi naših ugotovitev in izsledkov iz literature menimo, da je zdravljenje KML z imatinib mesilatom učinkovito, predvsem v kroničnem obdobju in obdobju pospešenega poteka boleznih (glede na izsledke molekularnogenetičnih preiskav), čeprav so bile skupine bolnikov majhne. Resni zapleti zdravljenja so redki. Nenazadnje je to zdravljenje za bolnika sprejemljivejše kot zdravljenje z interferonom alfa. Alogenična presaditev KMC ostaja trenutno še vedno edini način za ozdravitev KML. Ni pa še dolgoročnih raziskav o bolnikih, pri katerih so dosegli z imatinib mesilatom citogenetično in molekularnogenetično remisijo.

## Literatura

- Sawyers CL. Chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999; 340:1330-40.
- Goldman JM, Melo JV. Mechanisms of disease: chronic myeloid leukemia - advances in biology and new approaches to treatment. *N Engl J Med* 2003; 349:1451-64.
- Buchdunger E, Zimmerman J, Mett H et al. Inhibition of the Abl protein-tyrosine kinase in vitro and in vivo by a 2-phenylaminopyrimidine derivative. *Cancer Res* 1996; 56:100-4.
- Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E et al. Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. *Nat Med* 1996; 2: 561-6.
- Hughes TP, Branford S, Rudzki Z et al. Frequency of major molecular responses to imatinib or interferon alfa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003; 349:1423-32.
- Merx K, Muller MC, Kreil S et al. Early reduction of BCR-ABL transcript levels predicts cytogenetic response in chronic phase CML patients treated with imatinib after failure of interferon alpha. *Leukemia* 2002; 16:1579-83.
- Wang L, Pearson K, Pillitteri L, Ferguson JE, Clark RE. Serial monitoring of BCR-ABL by peripheral blood real-time polymerase chain reaction predicts the marrow cytogenetic response to imatinib mesylate in chronic myeloid leukemia. *Br J Haematol.* 2002; 118: 771-7.
- 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.
- 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.
- Sawyers CL, Hochhaus A, Feldman E et al. Imatinib induces hematologic and cytogenetic response in patients with chronic myeloid leukemia in myeloid blast crisis: results of a phase II study. *Blood* 2002; 99: 3530-9.
- Hochhaus A, Reiter A, Saussele S et al. Molecular heterogeneity in complete cytogenetic responders after interferon-alpha therapy for chronic myelogenous leukemia: low levels of minimal residual disease are associated with continuing remission. *Blood* 2000; 95: 62-6.