

TOMASZ WRÓBEL<sup>1</sup>, GRZEGORZ MAZUR<sup>1</sup>, EWA MĘDRAŚ<sup>1</sup>, KATARZYNA KAZANOWSKA<sup>2</sup>,  
JUSTYNA NOSOL<sup>1</sup>, DARIUSZ WOŁOWIEC<sup>1</sup>, KAZIMIERZ KULICZKOWSKI<sup>1</sup>

## Imatinib w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej

### Imatinib in the Treatment of Chronic Myeloid Leukemia

<sup>1</sup> Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku AM we Wrocławiu

<sup>2</sup> Oddział Gastroenterologii i Hematologii Szpitala Wojewódzkiego w Opolu

#### Streszczenie

**Wprowadzenie.** Przewlekła białaczka szpikowa (p.b.s.) jest chorobą nowotworową, w której dochodzi do klonalnego rozrostu komórek wielopotencjalnych szpiku. U większości pacjentów jest obecny chromosom Philadelphia (Ph). Na skutek translokacji długich ramion chromosomu 9 i 22, powstaje patologiczny gen *BCR-ABL*, którego ekspresja jest odpowiedzialna za transformację nowotworową w p.b.s. Imatinib jest lekiem przeciwnowotworowym, który w sposób wybiórczy hamuje aktywność niektórych kinaz tyrozynowych, m.in. kinazy BCR-ABL.

**Cel pracy.** Ocena skuteczności imatinibu u pacjentów w zaawansowanych stadiach p.b.s.

**Materiał i metody.** Leczeniem imatinibem objęto 26 pacjentów (14 kobiet i 12 mężczyzn) z rozpoznaniem p.b.s. Średnia wieku wynosiła 48 lat. Siedemnastu pacjentów znajdowało się w późnej fazie przewlekłej, 6 w fazie akceleracji oraz 3 w kryzie blastycznej. Imatinib stosowano w średniej dawce 400 mg na dobę. Oceniano odsetek odpowiedzi hematologicznych i cytogenetycznych.

**Wyniki.** Całkowitą remisję hematologiczną uzyskano u 17 pacjentów w fazie przewlekłej, u 4 w fazie akceleracji oraz u 2 w kryzie blastycznej. Odpowiedź cytogenetyczną całkowitą zaobserwowano u 5 pacjentów w fazie przewlekłej i 1 w fazie akceleracji, większą odpowiedź cytogenetyczną uzyskano u 7 pacjentów w fazie przewlekłej i 2 w fazie akceleracji, mniejszą u 3 chorych w fazie przewlekłej i 1 w fazie akceleracji oraz minimalną u 1 pacjenta w fazie przewlekłej i 1 w fazie akceleracji. Objawy niepożądane to: obrzęki wokół oczu, kończyn dolnych, leukopenia, małopłytkowość, bóle kostno-mięśniowe, odczyny alergiczne oraz toksyczne uszkodzenie wątroby.

**Wnioski.** Imatinib jest lekiem dobrze tolerowanym i pozwala na uzyskanie wysokiego odsetka odpowiedzi hematologicznych i cytogenetycznych, przede wszystkim w przewlekłej fazie p.b.s. (Adv Clin Exp Med 2004, 13, 6, 909–913).

**Słowa kluczowe:** przewlekła białaczka szpikowa, imatinib.

#### Abstract

**Background.** Chronic myeloid leukemia (CML) is a clonal disorder in which cells of the myeloid lineage undergo clonal expansion. 95 percent of patients have the Philadelphia (Ph) chromosome, results from a translocation between the long arms of chromosomes 9 and 22. The consequence of this translocation is a pathological gene BCR-ABL. Overexpression of BCR/ABL is responsible for the development of the disease. Imatinib is a selective inhibitor of some tyrosine kinases, among them the BCR-ABL tyrosine kinase.

**Objectives.** The aim of the study was to evaluate the efficacy of imatinib in advanced stages of CML.

**Material and Methods.** We report our experience with imatinib therapy in 26 patients, 14 females and 12 males with CML. The median age of patients was 48 years. 17 patients were in the chronic phase, 6 in the accelerated phase and 3 in the blast crisis. The average dose of imatinib was 400 mg.

**Results.** The complete hematologic response was achieved in all patients in the chronic phase, in 4 patients in the accelerated phase and in 2 in the blast crisis. 6 patients had a complete cytogenetic response, 9 patients had a major cytogenetic response. 4 patients had a minor cytogenetic response and 2 patients had a minimal cytogenetic response. Side effects related to the imatinib therapy included fluid retention, leukopenia, thrombocytopenia, rash, myalgia and hepatic toxicity.

**Conclusions.** Imatinib is well tolerated and induces high hematologic and cytogenetic responses especially in patients with the chronic phase of CML (Adv Clin Exp Med 2004, 13, 6, 909–913).

**Key words:** chronic myeloid leukemia, imatinib.

Przewlekła białaczka szpikowa (p.b.s.) jest schorzeniem nowotworowym, w którym dochodzi do klonalnego rozrostu komórek wielopotencjalnych szpiku. Podobnie jak nadpłytkowość samoistna, osteomielifibroza i czerwienica prawdziwa należy do przewlekłych zespołów mieloproliferacyjnych. Charakteryzuje się zwiększoną proliferacją linii mieloidalnej. Podwyższonej liczbie leukocytów często towarzyszy nadpłytkowość, a niekiedy nadkrwistość. Charakterystyczną cechą stwierdzaną w ponad 95% przypadków p.b.s. jest obecność chromosomu Philadelphia (Ph). Powstanie tego chromosomu jest wynikiem translokacji długich ramion chromosomów 9 i 22 t(9q+;22q-). Efektem tej translokacji jest przeniesienie onkogenu Abelsona (ABL) z chromosomu 9 na chromosom 22 w ściśle określone miejsce złamań (BCR – breakpoint cluster region) i utworzenie nowego, patologicznego genu *BCR/ABL*. Hybrydowy onkogen *BCR/ABL* koduje nieprawidłową kinazę tyrozynową. Kinazy tyrozynowe odgrywają ważną rolę w przekazywaniu wewnątrzkomórkowych sygnałów kierujących podziałami, różnicowaniem i dojrzewaniem komórek szpiku. Uważa się, że właśnie ekspresja kinazy tyrozynowej *BCR-ABL* ma podstawowe znaczenie w transformacji nowotworowej w p.b.s. [1–4].

Jedynym dostępnym obecnie sposobem wyleczenia p.b.s. jest allogeniczny przeszczep szpiku kostnego (alloBMT). Ograniczona liczba dawców powoduje, że ta metoda leczenia jest potencjalnie możliwa u około 30% chorych. Ten rodzaj terapii wiąże się także z dużą toksycznością i znaczącym odsetkiem powikłań okołoprzeszczepowych, co ogranicza jej zastosowanie u osób starszych. Trzyletnie przeżycie po allogenicznym przeszczepie od HLA zgodnych dawców rodzinnych wynosi 70%. Nieco gorsze są wyniki alloprzeszczepu od dawców niespokrewnionych [1, 3].

Imatinib (Glivec, Novartis) jest lekiem przeciwnowotworowym wybiórczo hamującym aktywność niektórych kinaz tyrozynowych (głównie związanych z *BCR-ABL*, lecz także z *c-KIT* i *PDGF*). Preparat blokuje miejsce wiązania ATP przez kinazy tyrozynowe, co prowadzi do przyspieszenia apoptozy w komórkach wykazujących ekspresję *BCR-ABL*. Imatinib okazał się skuteczny u pacjentów opornych na leczenie interferonem  $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ). Badania I i II fazy wykazały, że powoduje remisję hematologiczną, a w niektórych przypadkach także cytogenetyczną u chorych w fazie przewlekłej. Stosowany w dawce 300 mg w późnej fazie przewlekłej u chorych opornych na IFN- $\alpha$  przyczynił się do uzyskania 100% remisji hematologicznych i 53% odpowiedzi cytogenetycznych, w tym 13% całkowitych remisji cytogenetycznych. Podejmowane są również próby stosowania

imatinibu u chorych na p.b.s. w kryzie mielo- i limfoblastycznej [5–7].

Celem pracy była ocena skuteczności imatinibu u chorych na p.b.s. w zaawansowanych stadiach choroby, tj. w późnej fazie przewlekłej, akceleracji oraz w kryzie blastycznej.

## Material i metody

Imatinib zastosowano u 26 chorych na p.b.s. (14 kobiet i 12 mężczyzn) leczonych w Klinice Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku AM we Wrocławiu oraz na Oddziale Hematologii i Gastroenterologii Szpitala Wojewódzkiego w Opolu.

Siedemnastu chorych było w późnej fazie przewlekłej, 6 pacjentów w akceleracji oraz 3 w kryzie mieloblastycznej p.b.s. Średnia wieku wynosiła 48 lat. Rozpoznanie p.b.s. oparto na podstawie obrazu szpiku, obecności chromosomu Philadelphia oraz ekspresji genu *BCR-ABL*. Średnia dawka leku przyjmowana przez pacjentów wynosiła 400 mg/dobę (od 400 mg w fazie przewlekłej do 800 mg w kryzie mieloblastycznej). Przeciętny okres leczenia imatinibem wynosił 17 miesięcy. Wskazaniem do zastosowania imatinibu u chorych w fazie przewlekłej był brak odpowiedzi cytogenetycznej na leczenie IFN- $\alpha$  z arabinozydem cytozyny (IFN- $\alpha$ /AraC) lub zła tolerancja leczenia IFN- $\alpha$ . Jednocześnie byli to pacjenci, u których allogeniczny przeszczep szpiku nie był brany pod uwagę z powodu braku dawcy, dużego ryzyka okołoprzeszczepowego bądź braku zgody pacjenta na ten rodzaj leczenia. W akceleracji i kryzie blastycznej wskazaniem do leczenia imatinibem był brak odpowiedzi hematologicznej po konwencjonalnej terapii cytostatycznej. Czas od zachorowania do rozpoczęcia leczenia imatinibem wahał się 3–138 miesięcy.

W ocenie skuteczności leczenia imatinibem brano pod uwagę odpowiedzi hematologiczne i cytogenetyczne. Kryteria odpowiedzi hematologicznych i cytogenetycznych przyjęto za Kantarian et al. [10]. Badania cytogenetyczne wykonywano co 6 miesięcy.

Kryteria remisji:

1. Remisja hematologiczna całkowita:
  - ustąpienie objawów klinicznych (w tym powiększenia śledziony),
  - liczba leukocytów < 10,0 G/l,
  - liczba płytek krwi < 450 G/l,
  - prawidłowy rozmaz krwi obwodowej (bez form młodszych niż granulocyty pałkowate);
2. Remisja cytogenetyczna (liczba metafaz Ph+ [%], wymagana ocena co najmniej 25 metafaz):
  - całkowita: 0 metafaz Ph(+),

- częściowa:  
odpowiedź większa: 1–34% metafaz Ph(+),  
odpowiedź mniejsza: 35–65% metafaz Ph(+),  
odpowiedź minimalna: 66–95% metafaz Ph(+);
- brak odpowiedzi: 96–100% metafaz Ph(+).

Wyniki

Całkowitą remisję hematologiczną uzyskano u 17 spośród 17 pacjentów w fazie przewlekłej choroby, u 4 spośród 6 w fazie akceleracji oraz 2 spośród 3 w kryzie blastycznej. U jednego pacjenta z kryzą mieloblastyczną uzyskanie całkowitej remisji hematologicznej pozwoliło na przeprowadzenie allotransplantacji szpiku od dawcy niespokrewnionego. Całkowita odpowiedź cytogenetyczna wystąpiła u 6 pacjentów (5 w fazie przewlekłej i 1 w fazie akceleracji), odpowiedź większa u 9 chorych (7 w fazie przewlekłej i 2 w fazie akceleracji), mniejsza u 4 (3 w fazie przewlekłej i 1 w fazie akceleracji) i minimalna u 2 (1 w fazie przewlekłej i 1 w fazie akceleracji). Odpowiedzi cytogenetycznej nie uzyskano u 2 pacjentów w fazie przewlekłej ani u pacjentów z kryzą mieloblastyczną. Wyniki leczenia przedstawiono w tabeli 1.

U trzech pacjentów z całkowitą odpowiedzią cytogenetyczną uzyskano także remisję molekularną w badaniu reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR – polymerase chain reaction). Czas potrzebny do uzyskania odpowiedzi cytogenetycznej (całkowitej lub większej) wynosił 6–14 miesięcy.

Działania niepożądane, które pojawiły się w czasie leczenia imatinibem to: obrzęki wokół oczu, kończyn dolnych, leukopenia, małopłytkowość, odczyny alergiczne (wysypka), bóle mięśniowe oraz toksyczne uszkodzenie wątroby. U 48% pacjentów nie zaobserwowano żadnych działań niepożądanych podczas terapii imatinibem. Częstość występowania działań niepożądanych przedstawiono w tabeli 2.

Omówienie

Przewlekła białaczka szpikowa stanowi około 15% wszystkich białaczek u dorosłych, a częstość jej występowania wynosi 1–2 na 100 000 osób. Średnia wieku pacjentów wynosi 45–55 lat, choroba dotyczy zatem głównie osób aktywnych zawodowo, a średni czas przeżycia 4–6 lat. 12–30% chorych to osoby powyżej 60. roku życia, co niesie ze sobą implikacje terapeutyczne (duże ryzyko alloprzeszczepu lub intensywnej chemioterapii). Czas przeżycia w przypadku wystąpienia akceleracji/kryzy blastycznej nie przekracza zazwyczaj 12 miesięcy. W około 85% przypadków choroba jest rozpoznawana w fazie przewlekłej [8]. Jedynym skutecznym sposobem wyleczenia p.b.s. jest allogeniczny przeszczep szpiku kostnego. Skuteczność leczenia p.b.s. jest oceniana na podstawie stopnia odpowiedzi cytogenetycznej, która jest wyrazem eliminacji klonu Ph(+) i najbardziej istotnym wskaźnikiem prognostycznym dla chorych na p.b.s. [10]. Standardowym postępowaniem u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do alloprzeszczepu szpiku było

Tabela 2. Objawy niepożądane leczenia imatinibem

Table 2. Side effects imatinib treatment

Objawy niepożądane (Side effects)	Liczba pacjentów (Number of patients)
Obrzęki (Fluid retention)	6
Leukopenia (Leucopenia)	8
Trombocytopenia (Thrombocytopenia)	6
Wysypka (Rash)	1
Bóle mięśniowe (Myalgia)	1
Toksyczne uszkodzenie wątroby (Hepatic toxicity)	1

Tabela 1. Wyniki leczenia imatinibem chorych na p.b.s.

Table 1. Effect of imatinib’s therapy in CML patients

Faza choroby (Phase of disease)	n	Całkowita odpowiedź hematologiczna (Complete hematologic response)	Odpowiedź cytogenetyczna (Cytogenetic response)			
			całkowita (complete)	większa (major)	mniejsza (minor)	minimalna (minimal)
Przewlekła (Chronic phase)	17	17	5	7	3	1
Akceleracja (Accelerated phase)	6	4	1	2	1	1
Kryza blastyczna (Blast crisis)	3	2	0	0	0	0

dotychczas leczenie skojarzone INF- $\alpha$  z małymi dawkami cytostatyku – arabinozydu cytozyny, które okazało się jednak niewystarczające, gdyż odsetek odpowiedzi cytogenetycznej w tej grupie chorych wynosił jedynie 11,5% [6].

Imatinib (Glivec, Novartis) jest lekiem oddziałującym dokładnie w miejscu molekularnego zaburzenia prowadzącego do p.b.s. Hamuje przekazywanie sygnałów prowadzących do powstawania komórek nowotworowych przez zablokowanie miejsca wiązania kinaz tyrozynowych BCR/ABL.

Wykazano skuteczność imatinibu jako leku drugiego rzutu u chorych w późnej fazie przewlekłej p.b.s. stosujących wcześniej terapię IFN- $\alpha$  lub wykazujących oporność na konwencjonalne leczenie cytostatyczne. Stosowanie imatinibu daje wysoki odsetek odpowiedzi hematologicznych i cytogenetycznych w tej fazie choroby (odpowiednio 95 i 60%). W badanej przez autorów grupie u wszystkich pacjentów w fazie przewlekłej (17 osób) uzyskano remisję hematologiczną, a odpowiedź cytogenetyczną większą i całkowitą osiągnięto w 12 przypadkach. Warto zauważyć, że w trzech przypadkach badaniem PCR nie wykryto transkryptu BCR/ABL.

Również u chorych w fazie akceleracji i kryzy blastycznej uzyskuje się odpowiedź na leczenie tym preparatem, chociaż efekty są mniej spektakularne niż w fazie przewlekłej [5, 9–12]. Wyniki monoterapii imatinibem chorych w kryzie blastycznej są niezadowolające. Przy zastosowaniu dużej dobowej dawki preparatu (800–1000 mg) uzyskano krótkotrwałą całkowitą odpowiedź hematologiczną u 14% pacjentów. W pojedynczych przypadkach uzyskano również odpowiedź cytogenetyczną (całkowitą i większą) [5]. Spośród trzech chorych leczonych imatinibem z powodu kryzy mieloblastycznej p.b.s. w żadnym przypadku nie osiągnięto odpowiedzi cytogenetycznej. Uzyskanie całkowitej remisji hematologicznej u chorych w kryzie blastycznej, w wybranych przypadkach, pozwala na przeprowadzenie allotransplantacji szpiku. Ten właśnie sposób leczenia autorzy zastosowali u jednego z pacjentów.

Dobre wyniki leczenia zaawansowanych stadiów p.b.s. są przesłanką do zastosowania imatinibu w leczeniu I wyboru.

Badanie IRIS (International Randomised Interferon  $\alpha$  + Ara C vs STI571 study) potwierdza natomiast skuteczność imatinibu w leczeniu pierwszego wyboru. U ponad 1000 pacjentów z rozpoznaną p.b.s. porównywano terapię imatinibem (400 mg/dobę) z leczeniem IFN- $\alpha$  + AraC. Odpowiedź cytogenetyczną większą uzyskano odpowiednio u 84% i 30% pacjentów, całkowitą u 69% i 11,5% chorych [6].

Imatinib jest lekiem dobrze tolerowanym. Do najczęściej występujących działań niepożądanych należą: nudności i wymioty (43%), biegunka, bóle brzucha (25%), bolesne kurcze mięśni (41%), obrzęki wokół oczu i kończyn dolnych (39%). Rzadziej pojawia się neutropenia, trombocytopenia i niedokrwistość. W większości przypadków ustępują po zmniejszeniu dawki preparatu lub podaniu środków wspomagających. W badaniach klinicznych przerwanie leczenia ze względu na wystąpienie działań niepożądanych było konieczne u 1% pacjentów w fazie przewlekłej, 2% pacjentów w fazie akceleracji oraz 5% w przełomie blastycznym [5, 6, 12, 13]. W badanej grupie chorych zaobserwowano: obrzęki kończyn dolnych, wokół oczu, bóle kostno-mięśniowe, spadek liczby leukocytów, płytek krwi oraz toksyczne uszkodzenie wątroby. U pacjentów, u których w przebiegu terapii zaobserwowano obniżenie liczby leukocytów i płytek krwi zmniejszono dawkę imatinibu 200–300 mg na dobę, co poprawiło obniżone wskaźniki. U jednej pacjentki na początku leczenia doszło do toksycznego uszkodzenia wątroby potwierdzonego badaniem histologicznym. Preparat odstawiono na kilka miesięcy, a następnie zastosowano go ponownie w dawce 200 mg/dobę. W dalszym przebiegu terapii nie zaobserwowano żadnych działań niepożądanych.

W świetle aktualnych badań zastosowanie imatinibu jest alternatywą u chorych na p.b.s., którzy nie kwalifikują się do alloprzeszczepu szpiku. Z uwagi na krótki czas obserwacji trudno obecnie określić, czy imatinib wydłuży życie chorych na przewlekłą białaczkę szpikową; wysoki odsetek odpowiedzi cytogenetycznych uzyskiwanych za pomocą tego leku daje jednak nadzieję na poprawę dotychczasowych wyników leczenia tej choroby.

## Piśmiennictwo

- [1] **Sawyers CHL**: Chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999, 340, 1330–1338.
- [2] **Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, O'Brien S, Kurzrock R, Kantarjian HM**: The biology of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999, 341, 164–172.
- [3] **Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, Kantarjian HM**: Chronic myelogenous leukemia: biology and therapy. *Ann Intern Med* 1999, 131, 2007–2019.
- [4] **Kantarjian HM, Deisseroth A, Kurzrock R, Estrov Z, Talpaz M**: Chronic myelogenous leukemia: a concise update. *Blood* 1993, 82, 691–703.
- [5] **Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, Peng B, Buchdunger E, Ford JM, Lydon NB, Kantarjian HM, Capdeville**

- R, Ohno-Jones S, Sawyers ChL:** Efficacy and safety of a specific inhibitor of the bcr-abl tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2001, 344, 1031–1042.
- [6] **O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F, Cornelissen JJ, Fischer T, Hochhaus A, Hughes T, Lechner K, Nielsen JL, Rousselot P, Reiffers J, Scego G, Shepherd J, Simonsson B, Gratwohl A, Goldman JM, Kantarjian HM, Taylor K, Verhoef G, Balton AE, Capdeville R, Druker BJ:** Imatinib compared with interferon and low-dose for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2003, 348, 994–1004.
- [7] **Thiesing JT, Ohno-Jones S, Kolibaba KS, Druker BJ:** Efficacy of STI571, an abl tyrosine kinase inhibitor, in conjunction with other antileukemic agents against bcr-abl-positive cells. *Blood* 2000, 96, 3195–3199.
- [8] **Goldman JM, Druker BJ:** Chronic myeloid leukemia: current treatment options. *Blood* 2001, 98, 2039–2042.
- [9] **Tsao AS, Kantarjian HM, Talpaz M:** STI571 in chronic myelogenous leukemia. *Br J Hematol* 2002, 119, 15–24.
- [10] **Kantarjian HM, Sawyers Ch, Hochhaus A, Guilhot F, Schiffer Ch, Gambacorti-Passerini C, Niederwieser D, Resta D, Capdeville R, Zoellner M, Talpaz M, Druker BJ:** Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 2002, 346, 645–652.
- [11] **Weisberg E, Griffin JD:** Mechanism of resistance to the abl tyrosine kinase inhibitor STI571 in bcr/abl- transformed hematopoietic cell lines. *Blood* 2000, 96, 1070–1079.
- [12] **Savage ChL, Antman KH:** Imatinib mesylate – a new oral targeted therapy. *N Engl J Med* 2002, 346, 683–693.
- [13] **Druker BJ, Lydon NB:** Lessons learned from the development of an abl tyrosine kinase inhibitor for chronic myelogenous leukemia. *J Clin Invest* 2000, 105, 3–7.

### Adres do korespondencji:

Tomasz Wróbel  
Katedra i Klinika Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku AM  
Wybrzeże L. Pasteura 4  
50-367 Wrocław

Praca wpłynęła do Redakcji: 5.01.2004 r.

Po recenzji: 20.01.2004 r.

Zaakceptowano do druku: 23.01.2004 r.

Received: 5.01.2004

Revised: 20.01.200

Accepted: 23.01.2004