



TERAPIJA PACIJENATA SA FILADELFIJA HROMOZOM POZITIVNOM HRONIČNOM MIJELOIDNOM LEUKEMIJOM IMATINIB MESILATOM

Autori: Ivana Vidanović¹, Vladimir Vasiljević¹, Milan Antonijević¹

Mentor: Prof. dr Lana Mačukanović Golubović²

¹ *Univerzitet u Nišu Medicinski fakultet,*

² *Institut za hematologiju KC Niš*

SAŽETAK

Imatinib-mesilat, inhibitor tirozin-kinaze sa specifičnom aktivnošću prema BCR-ABL regionu tirozin-kinaze, razvijen je za lečenje hronične mijeloidne leukemije (HML).

Cilj rada je analizirati procenat uspešnosti imatinib mesilata u postizanju kompletnog citogenetskog odgovora kod pacijenata sa hroničnom mijeloidnom leukemijom.

U periodu od juna 2006 do decembra 2010 godine na Klinici za hematologiju i kliničku imunologiju Kliničkog centra Niš ispitivano je 26 pacijenata sa filadelfija hromozom pozitivnom hroničnom mijeloidnom leukemijom uzrasta od 21 – 74 godina (prosečne starosti 51,27 godina). Terapija je započeta imatinib mesilatom u inicijalnoj dozi od 400 mg. Kontrola krvne slike je rađena svakog meseca, a pregled koštane srži svakih 6 meseci. Citogenetski odgovor je procenjivan standardnom citogenetskom analizom metafaza u najmanje 20 ćelija nakon 6, 12, 18 i 24 meseci od početka terapije imatinib mesilatom.

Nakon 6 meseci od početka terapije kompletni citogenetski odgovor je postignut kod 14 (53,85%) pacijenata, parcijalni citogenetski odgovor kod 6 (23,08%), mali citogenetski odgovor kod 4 (15,38%) i odsustvo citogenetskog odgovora kod 2 (7,69%). Nakon 12 meseci kompletni citogenetski odgovor je postignut kod 14 (66,67%) pacijenata, parcijalni citogenetski odgovor kod 6 (33,33%). Nakon 18 meseci od početka terapije kompletni citogenetski odgovor je postignut kod 16 (94,12%) pacijenata, parcijalni citogenetski odgovor kod 1 (5,88%). Nakon 24 meseci od početka terapije Kompletni citogenetski odgovor je postignut kod 10 (83,33%) pacijenata, parcijalni citogenetski odgovor kod 2 (16,67%). Mali citogenetski odgovor i odsustvo citogenetskog odgovora nisu zabeleženi nakon 12,18 i 24 meseci terapije.

Dobijeni rezultati potvrđuju da imatinib mesilat indukuje kompletan citogenetski odgovor kod visokog procenta bolesnika sa hroničnom sa fazom HML.

Ključne reči: HML, Imatinib mesilat, citogenetski odgovor.

UVOD

Hronična mijeloidna leukemija (HML) je klonalna bolest nastala neoplastičnom proliferacijom matične ćelije hematopoeze, što vodi perzistentnoj progresivnoj akumulaciji zrelih i nezrelih ćelija bele loze u krvi i perifernoj cirkulaciji i povećanju jetre i slezine. Bolest prolazi kroz 3 faze: hronična faza, faza akceleracije i faza blastne transformacije, u kojoj maligni klon postepeno gubi sposobnost difrencijacije i bolesnik ima sve simptome akutne leukemije.

Hronična mijeloidna leukemija češće se javlja kod muškaraca i učestalost raste sa godinama života. Tačan uzročnik ove bolesti nije otkriven ali se bolest češće javlja kod osoba izloženih jonizujućem zračenju.

U patogenezi hronične mijeloidne leukemije vodeću ulogu ima filadelfija hromozom, koji nastaje kao rezultat recipročne translokacije između dugog kraka 9. i 22. hromozoma t (9,22)(q34,q11). Kao posledica translokacije nastaje i promena pozicija dva protoonkogena c-abl i c-sis i tako nastaje hibridni gen bcr-abl, čiji je proizvod protein tirozin kinaza, što predstavlja kritični događaj u malignoj transformaciji ćelije (1-2).

Terapija bolesnika sa hroničnom mijeloidnom leukemijom je individualna i zavisi od faze bolesti, prognostičkih faktora, i mogućnosti transplantacije matičnih ćelija hematopoeze. Prvu terapijsku liniju čini primena lekova, poput imatinib mesilata, interferona alfa, hidroksiuree i busulfana, dok drugu terapijsku liniju čini transplantacija matičnih ćelija hematopoeze (3-4).

CILJ RADA

Cilj rada bio je analizirati procenat uspešnosti imatinib mesilata u postizanju kompletnog citogenetskog odgovora kod bolesnika sa hroničnom mijeloidnom leukemijom.

MATERIJAL I METODE

Retrospektivno istraživanje je sprovedeno kod 26 bolesnika sa filadelfija hromozom pozitivnom hroničnom mijeloidnom leukemijom u periodu od juna 2006. do decembra 2010. godine. Bolesnici su bili uzrasta od 21 do 74 godine sa dijagnozom hronične faze Ph hromozom pozitivne hronične mijeloidne leukemije. Podaci o bolesnicima uzeti su iz arhive Klinike za hematologiju i kliničku imunologiju Kliničkog centra Niš.

Hronična faza mijeloidne leukemije bila je definisana kao prisustvo u perifernoj krvi blasta manje od 15%, bazofila manje od 20%, blasta zajedno sa promijelocitima manje od 30% i trombocita više od $100 \times 10^9/L$.

Terapija bolesnika započeta je imatinib mesilatom preporučenom inicijalnom dozom od 400mg dnevno. U slučajevima neuspeha terapije – kod bolesnika sa citogenetskom refraktarnošću ili sa citogenetskim relapsom, doza leka je povećana na 600 mg ili 800 mg. Kompletna krvna slika kontrolisana je svakog meseca, a pregled kostne srži svakih 6 meseci.

Citogenetski odgovor procenjivan je standardnom cito-

genetskom analizom metafaza u najmanje 20 ćelija definisan je kao:

- kompletan – Ph pozitivnost 0%,
- parcijalni – Ph pozitivnost 1% do 34%,
- mali – Ph pozitivnost 35% do 95% i
- odsutan – Ph pozitivnost >95%.

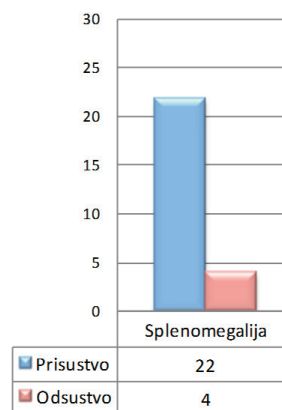
Veliki citogenetski odgovor uključuje kompletni plus parcijalni citogenetski odgovor – Ph pozitivnost manja od 35% (2, 9).

Za procenu uspešnosti terapije korišćena je deskriptivna statistika – broj, proporcija, srednja vrednost i opseg. Rezultati su prikazani u vidu tabela i grafikona u programima Exel 2000 i Word 2000.

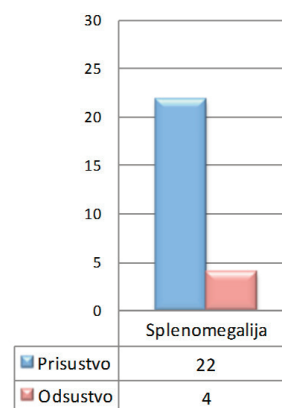
REZULTATI ISTRAŽIVANJA

Retrospektivno istraživanje sprovedeno je kod 26 bolesnika sa filadelfija hromozom pozitivnom hroničnom mijeloidnom leukemijom. Od tog broja 14 (53,85%) je bilo muškaraca, a 12 (46,15%) žena. Prosečna starost bolesnika bila je 51,27 godina (opseg godina od 21 do 74). Kod 4 (15,38%) bolesnika ustanovljeno je da nema uvećanja jetre i slezine, a kod 22 (84,62%) taj nalaz je bio pozitivan. Uredan broj leukocita zabeležen je kod 2 (7,69%), a povećanje broja leukocita kod 24 (92,31%) bolesnika (grafikon 1, 2 i 3).

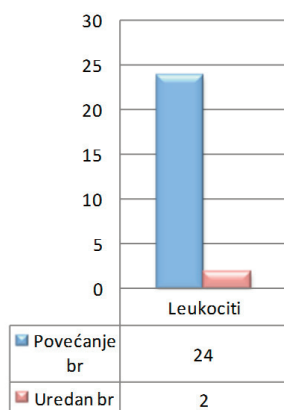
Grafikon 1. Polna zastupljenost bolesti



Grafikon 2. Prisustvo splénomegalije



Grafikon 3. Povećanje broja leukocita



Citogenetski odgovor je procenjivan standardnom citogenetskom analizom metafaza u najmanje 20 ćelija nakon 6, 12, 18 i 24 meseci od početka terapije imatinib mesilatom.

Odgovor na lečenje bio je procenjivan kod 26 bolesnika nakon 6 meseci od početka terapije (tabela 1).

Tabela 1. Citogenetski odgovor posle 6 meseci terapije imatinib mesilatom

| Citogenetski odgovor | N (%) |
|----------------------|------------|
| Kompletni CgR | 14 (53,85) |
| Parcijalni CgR | 6 (23,08) |
| Mali CgR | 4 (15,38) |
| Odsustvo Cgr | 2 (7,69) |

Kompletni citogenetski odgovor postignut je kod 14 (53,85 %) bolesnika, parcijalni citogenetski odgovor kod 6 (23,08 %), mali citogenetski odgovor kod 4 (15,38 %) i odsustvo citogenetskog odgovora kod 2 (7,69 %). Odgovor na lečenje bio je procenjivan kod 21 bolesnika nakon 12 meseci od početka terapije (tabela 2).

Tabela 2. Citogenetski odgovor posle 12 meseci terapije imatinib mesilatom

| Citogenetski odgovor | N (%) |
|----------------------|------------|
| Kompletni CgR | 14 (66,67) |
| Parcijalni CgR | 6 (33,33) |
| Mali CgR | 0 (0) |
| Odsustvo Cgr | 0 (0) |

U ovom slučaju, kompletni citogenetski odgovor postignut je kod 14 (66,67 %) bolesnika, parcijalni citogenetski odgovor kod 6 (33,33 %), mali citogenetski odgovor nije postojao, kao i odsustvo citogenetskog odgovora.

Nakon 18 meseci od početka terapije, odgovor na lečenje bio je procenjivan kod 17 bolesnika (tabela 3).

Tabela 3. Citogenetski odgovor posle 18 meseci terapije imatinib mesilatom

| Citogenetski odgovor | N (%) |
|----------------------|------------|
| Kompletni CgR | 16 (94,12) |
| Parcijalni CgR | 1 (5,88) |
| Mali CgR | 0 (0) |
| Odsustvo Cgr | 0 (0) |

Kompletni citogenetski odgovor postignut je kod 16 (94,12 %) bolesnika, parcijalni citogenetski odgovor kod 1 (5,88 %), mali citogenetski odgovor i u ovom slučaju nije imao ni jedan bolesnik, kao i odsustvo citogenetskog odgovora. Nakon 24 meseci od početka terapije citogenetski odgovor je ispitivan kod 12 bolesnika (tabela 4).

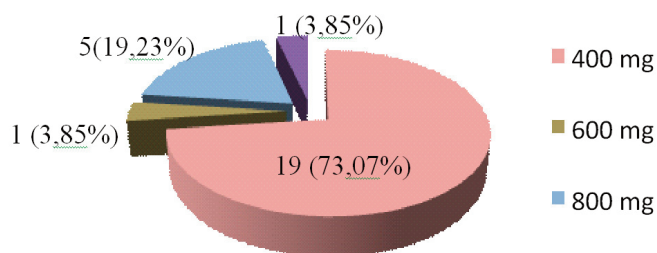
Tabela 4. Citogenetski odgovor posle 24 meseci terapije imatinib mesilatom

| Citogenetski odgovor | N (%) |
|----------------------|------------|
| Kompletni CgR | 10 (83,33) |
| Parcijalni CgR | 2 (16,67) |
| Mali CgR | 0 (0) |
| Odsustvo Cgr | 0 (0) |

Kompletni citogenetski odgovor postignut je kod 10 (83,33 %) bolesnika, parcijalni citogenetski odgovor kod 2 (16,67 %), mali citogenetski odgovor, kao i odsustvo citogenetskog odgovora ponovo nisu zabeleženi.

Kod 7 (26,92 %) bolesnika došlo je do povećanja doze imatinib mesilata zbog nezadovoljavajućeg odgovora posle srednjeg trajanja terapije od 12,85 meseci (opseg od 6 do 24 meseci). Povećanje doze iznosilo je 600 mg i 800 mg. Povećanje na 600 mg imalo je dvoje bolesnika (7,70 %), od kojih je kod jednog doza ponovo povećana na 800 mg, kod pet bolesnika (19,23 %) doza je povećana na 800 mg (grafikon 4).

Grafikon 4. Terapijska doza imatinib mesilata



Nakon povećanja doze leka, svi bolesnici su popravili svoj citogenetski odgovor i nijedan bolesnik nije progredirao u fazu akceleracije ili blastnu fazu.

DISKUSIJA

Imatinib mesilat kao selektivni inhibitor tirozin kinaze poboljšao je lečenje filadelfija hromozom pozitivne hronične mijeloidne leukemije i postao standard u lečenju ove bolesti. Izaziva kompletni citogenetski odgovor kod 70% do 80% bolesnika sa novodijagnostikovanom hroničnom fazom hronične mijeloidne leukemije (10). Kod naših ispitanika kompletni citogenetski odgovor iznosio je približno 54%. Kantarjian dr. (10-12) i O'Brien i sar. (13) došli su do podataka da imatinib deluje bolje od interferona alfa i citarabina, tako da je imatinib mesilat najbolji početni tretman za bolesnike sa novodijagnostikovanom hroničnom mijeloidnom leukemijom u hroničnoj fazi.

Efikasnost imatiniba je definitivno ustanovljena u Internacionalnoj randomizovanoj studiji o interferonu i imatinib mesilatu (IRIS). U fazi 3 IRIS studija, sa srednjim vremenom praćenja od 19 meseci, veliki citogenetski odgovor iznosio je 87% a kompletni citogenetski odgovor 76%. U nedavno ažuriranim rezultatima faze 3 IRIS studija nakon pet godina praćenja citogeteskog odgovora kompletni citogenetski odgovor iznosi 87% (14).

U studiji Goldman et al. 15 približno 40% prethodno nelečenih bolesnika postiglo je veliki citogenetski odgovor nakon

6 meseci i 65% bolesnika postiglo kompletan citogenetski odgovor posle jedne godine lečenja. Rezultati našeg istraživanja pokazuju da je veliki citogenetski odgovor nakon 6 meseci postignut kod približno 77% bolesnika, a nakon 12 meseci, kompletni citogenetski odgovor postignut je kod približno 67% bolesnika. Mali broj onih bolesnika koji su postigli kompletan citogenetski odgovor naknadno je ostvario Ph pozitivnost koštane srži i to je u našoj analizi iznosilo 15% ispitivanih bolesnika. Nakon povećanja doze, citogenetski odgovor se popravio.

Kod bolesnika kod kojih terapija imatinibom nije bila uspešna preporučuju se veće doze imatiniba ili neka druga generacija inhibitora tirozin kinaze, poput dasatinib i nilotinib, koji indukuju odgovor kod više od 90% bolesnika i duže preživljavanje bez transformacije bolesti (16).

ZAKLJUČAK

Analizom naših rezultata došli smo do podataka da imatinib mesilat ima značajno mesto u terapiji hronične faze filadelfija hromozom pozitivne hronične mijeloidne leukemije. Primenom imatinib mesilata dolazi do značajnog porasta kompletnog citogenetskog odgovora i smanjenja ponovne Ph pozitivnosti.

LITERATURA

1. Goldman JM, Druker BJ. Chronic myeloid leukemia: current treatment options. *Blood* 2001; 98(7): 2039–42.
2. Deininger MWN, O'Brien SG, Ford JM, Druker BJ. Practical management of patients with chronic myeloid leukemia receiving imatinib. *J Clin Oncol* 2003; 21(8): 1637–47.
3. Kantarjian HM, O'Brien SG, Cortes JE, Shan J, Giles F, Rios MB, et al. Complete cytogenetic and molecular responses to interferon-alfa-based therapy for chronic myelogenous leukemia are associated with excellent long-term prognosis. *Cancer* 2003; 97(4): 1033–41.
4. Baccarani M, Saglio J, Goldman J, Hochhaus A, Simonsson B, Appelbaum F, et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European Leukemia Net. *Blood* 2006; 108(6): 1809–20.
5. Hughes T. ABL kinase inhibitor therapy for CML: baseline assessments and response monitoring. *Hematology* 2006; 20(1): 211–8.
6. Kantarjian HM, Talpaz M, O'Brien SG, Garcia-Manero G, Verstovsek S, Giles F, et al. High-dose imatinib mesylate therapy in newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic phase chronic myeloid leukemia. *Blood* 2004; 103(8): 2873–8.
7. Garcia-Manero G, Faderl S, O'Brien S, Cortes J, Talpaz M, Kantarjian HM. Chronic myelogenous leukemia: a review and update of therapeutic strategies. *Cancer* 2003; 98(3): 437–57.
8. Schiffer CA. BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors for chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 2007; 357(3): 258–65.
9. Kantarjian HM, O'Brien S, Cortes J, Giles FJ, Rios MB, Shan J, et al. Imatinib mesylate therapy improves survival in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in the chronic phase:

comparison with historic data. *Cancer* 2003; 98(12): 2636–42.

10. Kantarjian HM, Talpaz M, O'Brien SG, Jones D, Giles F, Garcia-Manero G, et al. Survival benefit with imatinib mesylate versus interferon- α based regimens in newly diagnosed chronic

phase chronic myelogenous leukemia. *Blood* 2006; 108(6):1835–40.

12. Kantarjian HM, Cortes JE, O'Brien S, Giles F, Garcia-Manero G, Faderl S, et al. Imatinib mesylate therapy in newly diagnosed patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia: high incidence of early complete and major cytogenetic responses. *Blood* 2003; 101(1): 97–100.

11. Kantarjian HM, Talpaz M, O'Brien SG, Smith TL, Giles FJ, Faderl S, et al. Imatinib mesylate for Philadelphia chromosome positive chronic phase myeloid leukaemia after failure of interferon α : follow-up results. *Clin Cancer Res* 2002;8(7): 2177–87.

13. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003; 348(11): 994–1004.

14. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2006; 355(23): 2408–17.

15. Goldman JM. How I treat chronic myeloid leukemia in the imatinib era. *Blood* 2007; 110(8): 2828–37.

16. Cortes JE. Imatinib therapy for chronic myeloid leukemia: where do we go now? *J Clin Oncol* 2008; 26(20): 3308–9.

TREATMENT OF PATIENTS WITH PHILADELPHIA CHROMOSOME POSITIVE CHRONIC MYELOID LEUKEMIA WITH IMATINIB MESYLATE

Ivana Vidanović, Vladimir Vasiljević, Milan Antonijević

Imatinib mesylate, a tyrosine kinase inhibitor with specific activity against BCR-ABL protein tyrosine kinase has been used for treatment of chronic myeloid leukemia (CML).

The aim is to analyze success of imatinib mesylate in achieving complete cytogenetic response in patients with chronic myeloid leukemia.

In period from June 2006 to December 2010 at the Clinic of Hematology and Clinical Immunology Clinical Centre Nish 26 patients age from 21 – 74 years (average age 51.27 years) with Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia were treated and observed. The therapy was initiated with imatinib mesylate in dose of 400mg. Blood tests are performed each month, and bone marrow examination every 6 months. Cytogenetic response was evaluated by standard cytogenetic analysis of metaphases in at least 20 cells after 6, 12, 18 and 24 months of imatinib mesylate therapy.

After 6 months of therapy complete cytogenetic response was achieved in 14 (53,85%) patients, partial cytogenetic response in 6 (23,08%), small cytogenetic response in 4 (15,38%) and lack of cytogenetic response in 2 (7,69%). After 12 months complete cytogenetic response was achieved in 14 (66,67%), partial cytogenetic response in 6 (33,33%). After 18 months of therapy complete cytogenetic response was achieved in 16 (94,12%), partial cytogenetic response in 1 (5,88%). After 24 months of therapy complete cytogenetic response was achieved in 10 (83,33%), partial cytogenetic response in 2 (16,67%). Small cytogenetic response and lack of cytogenetic response were not recorded after 12, 18 and 24 months of therapy.

The results obtained in this study confirm that imatinib mesylate induces a complete cytogenetic response in a high percentage of patients with chronic phase CML.

Key words: CML, imatinib mesylate, cytogenetic response.