

ORJİNAL YAZI

Kronik Miyeloid Lösemide İmatinib Tedavisi

Tülay ÖZÇELİK

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Bursa.

ÖZET

İmatinib mesilat, kronik miyeloid löseminin (KML) etkeni olduğu ifade edilen BCR-ABL tirozin kinazın inhibitörüdür. Klinik çalışmada, hedefe yönelik tedavi olarak, yüksek düzeyde klinik ve sitogenetik etkinlik gösterdiği gözlenmiştir. Bu çalışmada Hematoloji Bilim Dalında imatinib ile tedavi edilen on kronik faz KML'li olgu retrospektif olarak değerlendirildi. Tüm hastaların tedaviyi iyi tolere ettiği ve önceki tedaviye yantısız hastalarda hematolojik ve sitogenetik cevabın oluştuğu tespit edildi. Sonuç olarak, uzun dönemli takip verileri henüz olmamasına rağmen KML'li hastalarda imatinib iyi tolere edilen ve etkin bir tedavi yöntemi gibi görünmektedir.

Anahtar Kelimeler: İmatinib. Kronik miyeloid lösemi.

Imatinib Therapy in Chronic Myeloid Leukemia

ABSTRACT

Imatinib mesylate is an inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase, the putative cause of chronic myelogenous leukemia (CML). It was observed in clinical trials that as a targeted therapy, it has demonstrated high levels of efficacy both clinically and cytogenetically. In this study ten patients with chronic phase CML diagnosis that were treated with imatinib therapy in our hematology department were evaluated retrospectively. It was established that all the patients tolerated the drug well and most of the unresponsive patients to previous therapy achieved hematologic and cytogenetic response. In conclusion, although the long term follow-up results are not available, imatinib seems to be a well tolerated and efficient therapy for CML patients.

Key Words: Imatinib. Chronic myeloid leukemia.

Kronik miyeloid lösemi(KML) anormal hemopoetik kök hücreden kaynaklanıp miyeloid, eritroid, monositer, megakaryositer serileri etkileyen klonal myeloproliferatif bir hastalıktır¹. Karakteristik olarak KML bifazik veya trifazik olup çoğu hasta kronik fazda başvurmaktadır. Bu faz 3-6 yıl sürmekte ve hastalık doğal seyri sonucunda daha ilerlemiş fazlar olan akselere veya blastik faza ilerlemektedir. Philadelphia (Ph) kromozomu KML hücrelerinde bulunan kazanılmış sitogenetik anormalliktir ve tartışmasız olarak kronik faz KML'nin patogenezinde merkezi rolü üstlenmektedir¹. Ph kromozomu 9 ve 22. kromozomlar arası resiprokal translokasyon so-

nucu oluşmakta ve şimerik BCR-ABL füzyon genini ortaya çıkarmaktadır². BCR-ABL proteininin lösemik transformasyon yapıcı özelliğinin ABL ilişkili tirozin kinaz aktivitesinde bulunduğu gözlemleri sonrasında KML için moleküler hedefli tedavileri geliştirme çalışmaları yapılmıştır³. Bu doğrultuda tirozin kinaz aktivitesini inhibe eden bir dizi bileşik sentez edilmiş ve bu bileşiklerden bir tanesi olan STI571(imatinib mesilat), klinik çalışmalara girmiştir^{4,5,6}.

Bugün için KML'de kür potansiyeli olan tek tedavinin allojeneik kemik iliği transplantasyonu olması fakat uygun donör yetersizliği nedeniyle çok az sayıda kişiye uygulanabilmesi, transplantasyon için uygun donörü olmayan hastalarda uygulanan interferon- α tedavisine rezistans veya intolerans gelişebilmesi gibi durumlar KML'de tedavi seçeneklerini kısıtlamaktadır. Bu aşamada imatinib tedavisi alternatif olarak klinik kullanımda yerini almıştır. Çalışmamızda merkezimizde takip edilen ve imatinib tedavisi alan kronik faz KML hastalarında tedavinin etkinliğinin retrospektif olarak değerlendirilmesi hedeflendi.

Geliş Tarihi: 07.05.2004

Kabul Tarihi: 12.05.2004

Uzm. Dr. Tülay ÖZÇELİK
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı
16059 Görükle/BURSA
Tel: 0 224 4428400/1087
Faks: 0 224 4428060

Gereç ve Yöntem

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalında kronik faz KML tanısı ile takip edilen 5'i erkek, 5'i kadın toplam 10 olgu retrospektif olarak değerlendirildi. Bu olgular interferon (İFN) tedavisi sonrasında hematolojik veya sitogenetik yanıt elde edilemeyen veya İFN tedavisine intoleransı olan veya ilk basamak tedavisi olarak imatinib tedavisi almış olan olgulardı. İmatinib tedavisi 400 mg/gün dozunda kullanıldı, lökopeni ve trombositopeni gelişmesi durumunda doz 300 mg/gün'e inildi veya kesildi. Hematolojik parametreler ilaç ilk başlandığında ilk ay haftada bir takip edilip daha sonraki aralar hematolojik parametrelere göre düzenlendi. Karaciğer toksisitesi yönünden enzim takibi yapıldı. Toksikite değerlendirmeleri WHO skalasına göre yapıldı. Grade 3-4 toksisite ilacın kesilme endikasyonu olarak belirlendi. Kemik iliği veya periferik kan Ph kromozom analizi FISH (flörosan in-situ hibridizasyon) yöntemi ile çalışıldı. Hematolojik yanıt ve sitogenetik yanıt kriterleri aşağıdaki kriterlere göre belirlendi: **Hematolojik yanıt:** İmatinib tedavisine başlandıktan sonra 3 ay içinde komplet hematolojik cevabın elde edilmesi (lökosit, hemoglobin, trombosit düzeylerinin normale gelmesi, organomegalilerin tamamen kaybolması), **sitogenetik cevap:** imatinib tedavisinin 12 ayı içinde herhangi bir zamanda komplet sitogenetik cevap elde edilmesi ([komplet cevap:Ph+ oranı 0%, parsiyel: Ph+ oranı 1-34%, minör: Ph+ oranı 35-90%, (majör sitogenetik cevap komplet ve parsiyel yanıtları içerir)]. Hematolojik ve sitogenetik yanıt elde edilen olgularda tedaviye aynı dozda devam edildi. Aşağıdaki kriterlerden biri olması durumunda tedaviye yanıt kaybedilmiş olarak değerlendirildi: **1)** komplet hematolojik cevabın kaybı veya **2)** komplet sitogenetik cevabın kaybı veya **3)** üç aylık aralarla yapılan değerlendirmelerde kemik iliği Ph+ oranında % 30 veya daha fazla artış olması veya **4)** yeni sitogenetik anormallikler gelişmesi⁷.

Bulgular

Retrospektif olarak değerlendirilen olguların yaş ortalaması 46.2 idi. Olguların 8 tanesinin IFN ve sitozin arabinosid (ARA-C) başarısızlığı sonrası (olgu 1, 2, 3, 4, 5, 8, 9, 10), bir olgunun (olgu 6) IFN intoleransı sonrası, bir olgunun ilk basamak tedavisi olarak (yeni tanı, olgu 7) imatinib tedavisini aldığı belirlendi. İmatinib öncesi hastalık süresi ortalama 32.3 ay bulundu (Tablo-I). Tedavi başlangıcında bütün olgularda sitogenetik cevap yoktu ve hematolojik remisyon sadece 3 olguda mevcuttu. İmatinib tedavisi başlangıcında hematolojik remisyon olmayan olgularda, imatinib tedavisi ile 3. ayda hematolojik cevap elde edildiği tespit edildi. Birinci yılın so-

nunda; 3 olguda minor sitogenetik cevap, 4 olguda majör sitogenetik cevap, 1 olguda parsiyel yanıt elde edildiği belirlendi. İki olguda birinci yıldan önce majör sitogenetik yanıt oluşmakla birlikte (olgu 6, 10), takiplerinde cevap kaybı gelişti (6 no'lu olgu bir süre takip dışı kaldı, ilaca devam edemedi, 10 no'lu olgu tedaviye devam ederken cevap kaybı oldu) (Tablo-II). Hiçbir olguda grade 3-4 hematolojik veya non-hematolojik toksisite oluşmadığı tespit edildi. Grade 2 trombositopeni durumunda ilaca grade 0 düzeyine gerileyinceye kadar ara verildi. Tedavi sırasında belirlenen yan etkiler tablo-III'te gösterildi.

Tablo I- Olguların Yaş ve Cinsiyet Dağılımı, İmatinib Öncesi Hastalık Durumu ve Tedavileri

Olgu No	Yaş	Cinsiyet	İmatinib Öncesi Hastalık Süresi	İmatinib Öncesi Kullanılan Tedavi
1	39	Erkek	81 ay	Busulfan, hidroksiüre, İFN +ARA-C
2	55	Erkek	23 ay	İFN + ARA-C
3	51	Erkek	51 ay	İFN + ARA-C
4	51	Erkek	44 ay	İFN + ARA-C
5	29	Kadın	22 ay	İFN + ARA-C
6	36	Kadın	7 ay	İFN + ARA-C
7	53	Erkek	0 ay	-
8	46	Kadın	22 ay	İFN + ARA-C
9	46	Kadın	55 ay	İFN + ARA-C
10	56	Kadın	18 ay	İFN + ARA-C

Kısaltmalar: İFN:interferon, ARA-C:sitozin arabinosid

Tablo II- Olguların İmatinib Öncesi Ph Kromozom Oranı, Tedavi Başlangıcında Hastalığın Durumu, 1.Yılda Sitogenetik Cevap Oranları

Olgu No	Tedavi Öncesi Ph Oranı	Tedavi Öncesi Hastalık Durumu	3. Ayda Hematolojik Yanıt	1. Yılda Sitogenetik Cevap
1	%88(PK)	HR (-), SR(-)	+	Minor
2	%78(Kİ)	HR (+), SR(-)	+	Majör
3	%93(Kİ)	HR (-), SR(-)	+	Minör
4	%96(PK)	HR (-), SR(-)	+	Minör
5	%78(Kİ)	HR (+), SR(-)	+	Majör
6	%94(Kİ)	HR (-), SR(-)	+	Cevap kaybı
7	%98(Kİ)	HR (-), SR(-)	+	Majör
8	%66(PK)	HR (-), SR(-)	+	Parsiyel
9	%72(Kİ)	HR (-), SR(-)	+	Majör
10	%38(Kİ)	HR (+), SR(-)	+	Cevap kaybı

Kronik Miyeloid Lösemide İmatinib Tedavisi

Kısaltmalar:HR:hematolojik remisyon, SR: sitogenetik remisyon, PK: periferik kan, Kİ: kemik iliği

Tablo III- İmatinib Kullanımı Sırasında Gözlenen Yan Etkiler

	Bulantı	Diyare	Ödem	Kas Krampı	Kemik Ağrısı	Hepato-toksisite	Miyelosupresyon	Cild reaksiyonu
1	Grade 1	-	-	-	-	-	Grade 1 trombositopeni	-
2	Grade 1	-	-	+	-	Grade 1	-	-
3	-	-	-	-	-	-	Grade 2 trombositopeni Grade 1 lökopeni	-
4	-	-	-	+	-	-	-	Kaşıntı
5	-	-	-	+	-	-	Grade 2 lökopeni	-
6	Grade 1	-	+	-	-	Grade 2	-	-
7	-	-	+	+	-	-	-	-
8	-	-	+	-	-	-	Grade 1 lökopeni	-
9	-	-	+	-	+	-	Grade 2 trombositopeni Grade 1 lökopeni	-
10	Grade 2	-	-	-	-	-	-	-

Tartışma

İmatinib klinik kullanıma girdiğinde önce İFN başarısızlığı veya intoleransı olan kronik faz KML’li olgularda kullanılmış, ancak daha sonra hematolojik ve sitogenetik yanıtların iyi olması nedeniyle ilk basamak tedavisi olarak KML tedavisine girmiştir. O’Brien ve ark. çalışmasında yeni tanıli kronik faz KML’li olgularda imatinib tedavisi ile IFN+ARA-C tedavileri karşılaştırıldığında; ortalama 19 aylık takip sonrası komplet hematolojik cevap oranı imatinib kolunda % 96.8, kombinasyon tedavisi kolunda % 69 ve 18. ayda yapılan sitogenetik değerlendirmede majör sitogenetik yanıt oranı imatinib kolunda % 87.1, kombinasyon tedavisi kolunda % 34.7 bulunmuştur⁸. İnterferona rezistans veya intolerans gösteren 150 hastada yapılan başka bir çalışmada⁶; değerlendirilen 97 olgunun 96’sında komplet hematolojik cevap elde edilmiş ve 12. ayda komplet % 44, parsiyel % 22, ve minor % 8 oranlarında sitogenetik yanıt tespit edilmiştir. Kantarjian ve ark.’nın⁹ ilk basamak tedavisi olarak imatinib alan 187 olgunun sonuçlarını interferon alan olgularla karşılaştırdığı bir çalışmada sitogenetik yanıt oranları imatinib alanlarda daha iyi bulunmuştur (% 81’e karşılık % 32). Bu sonuçlar imatinib’in tek ajan olarak kemik iliği transplantasyonu haricinde diğer tedavilerin hepsinden daha üstün sitogenetik cevap sağladığını göstermektedir. Bu durum imatinib tedavisinin ilk basamakta uygun donörü olan olgularda bile kullanılabilceği görüşlerinin doğmasına yol açmıştır¹⁰. Bu çalışmada interferon tedavisinden sonra kullanılan ve IFN+ARA-C tedavisi ile hematolojik remisyon bile elde edilemeyen olgularda imatinib tedavisi ile hematolojik remisyonun elde edildiği, önceki tedaviler ile sitogenetik yanıt elde edilemeyen olguların bir kıs-

mında majör sitogenetik yanıtın elde edilebildiği tespit edilmiştir. Kronik faz KML olgularında hastalık fazında ilerlemenin kaçınılmaz olduğu, tedavi alternatiflerinin sınırlı olduğu, sitogenetik yanıt oranlarının yaşam süresine anlamlı ölçüde katkıda bulunduğu düşünülürse, imatinib tedavisinin önceki tedaviler ile başarı elde edilemeyen olgulara yaşamsal alternatif sağladığı ifade edilebilir (çalışmaya giren olguların allojeneik kemik iliği transplantasyonu şansı olmadığı belirlenmişti). KML tedavisinde imatinib ile elde edilen bu sonuçlarla birlikte bazı olguların başlangıçtan itibaren imatinib’e refrakter olması veya takip sırasında ilaca direnç geliştirmesi imatinib’e rezistans kavramını da gündeme getirmiştir. Hematolojik cevap elde edilememesi durumunda primer rezistans, başlangıçta cevap elde edilen olguda sonrasında hematolojik veya sitogenetik cevabın kaybı durumunda da sekonder rezistanstan bahsedilmektedir. Bu durum BCR-ABL gen amplifikasyonu, ABL kinaz “domain”ninde mutasyon, p-glikoprotein aşırı ekspresyonu gibi olaylar sonucunda olabilmektedir. Rezistans oluşumunun engellenmesi için öne sürülen görüşler imatinib’e daha yüksek dozda başlanması, diğer konvansiyonel antilösemik ajanlar ile birlikte tedaviye başlamak (ARA-C, İFN), imatinib’i yeni gelişen ajanlarla kombine etmek (farnesil transferaz inhibitörleri) gibi yaklaşımlardır^{11,12,13,14}. Rezistans gelişmesi durumunda tedavi dozunu arttırmak, imatinib’i başka ajanlarla kombine etmek, imatinib dışı tedavileri seçme yoluna gidilmesi önerilmektedir¹⁵. Bugün için KML hastalarına yaşamsal avantaj sağlar görünen imatinib tedavisinin kullanımının artması ile birlikte karşılaşılan sorunlar örneğin: ilacın ne kadar süre kullanılacağı, moleküler düzeyde remisyon yapmadığı, ilaca karşı primer veya sekonder rezistans gelişimi gibi kavramlar da önem taşır hale gelmiştir.

Bizim olgularımızda da 6 no'lu olguda tedavi ile kısa sürede hematolojik remisyon ve major sitogenetik yanıt elde edilmiş fakat hastanın takipsiz kaldığı dönem sonrasında hem hematolojik hem de sitogenetik nüks gelişmiştir. 10 no'lu olguda major sitogenetik yanıt elde edildikten sonra takipte ilaca devam edilmekle birlikte sitogenetik nüks olmuştur. 6 no'lu olguda ilaç kesildiği için hastalığın kontrol dışı kalması beklenen bir durumdur fakat tedavi altında iken sitogenetik nüksün olması sekonder rezistansı düşündürmektedir. Bu olguda imatinib doz arttırımı yoluna gidilmiştir. Kronik faz KML'de önerilen standart başlangıç dozu olan 400 mg dozlarıyla bulantı, kaslarda kramp, kemik ağrısı, artralji, diyare, cilt döküntüsü, ödem hepatotoksisite ve miyelosupresyon gibi yan etkiler ortaya çıkabilmektedir^{16,17,18}. Ayrıca teratojenik potansiyeli nedeni ile ilacın kullanımı aşamasında kontrasepsiyon gerekmektedir¹⁹. Merkezimizde takip edilen ve değerlendirilmeye alınan 10 olgudan hiçbirinde grade 3-4 hematolojik veya non-hematolojik toksisite belirlenmemiştir ve özellikle interferon sonrası ilacı kullanan olgularda iştah artışı olduğu, kullanım kolaylığı nedeniyle (oral olarak günde bir kez alınmasının yeterli olması) hastaların tedaviye uyumunun iyi olduğu tespit edilmiştir. Ödem tablosu en çok periorbital ödem şeklinde olup, ilacı kesecek düzeyde jeneralize ödem tablosu ile karşılaşılmamıştır.

Sonuç olarak, imatinib KML'li hastalar tarafından iyi tolere edilen, hematolojik ve sitogenetik yanıt elde edilmesinde kemik iliği nakli haricinde diğer tedavilere nazaran daha üstün bir tedavi alternatifi gibi gözükken bir tedavi ajanı olmakla birlikte, ilacın kullanım süresinin belirsiz olması, ilaç kullanımını dönemlerinde elde edilen sitogenetik yanıtların kaybedilebileceği, KML'nin seyri sırasında Ph dışında yeni kromozomal anormalliklerin de oluşabileceği ve bu durumlarda imatinib'e iyi yanıt alınmayacağı veya alınan yanıtın kaybedileceği düşünülürse, KML tedavisinde alternatiflerin geliştirilmesi gerekliliği ortaya çıkmaktadır.

Kaynaklar

- Mughal TI, Goldman JM. Chronic myeloid leukemia: STI 571 magnifies the therapeutic dilemma. *Eur J Cancer* 2001;37:561-68.
- Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, O'Brien S, Kurzrock R, Kantarjian HM. The biology of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999;341:164-71.
- John AM, Thomas NSB, Mufti GJ, Padua RA. Targeted therapies in myeloid leukemia. *Semin Cancer Biol* 2004;14:41-62.
- O'Dwyer ME, Mauro MJ, Druker BJ. STI571 as a targeted therapy for CML. *Cancer Invest* 2003;21:429-38.
- Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, Peng B, Buchdunger E, Ford JM, Lydon NB, Kantarjian H, Capdeville R, Ohno-Jones S, Sawyers CL. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the bcr-abl tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2001; 344:1031-37.
- Cervantes F, Hernández-Boluda JC, Steegmann JL, Conde E, Alvarez-Larrán A, López-Jiménez J, Osorio S, Villalón L, Camós M, Garcia-Conde J, Odriozola J. Imatinib mesylate therapy of chronic phase chronic myeloid leukemia resistant or intolerant to interferon: results and prognostic factors for response and progression-free survival in 150 patients. *Hematologica* 2003;88:1117-22.
- Goldman JM. Chronic myeloid leukemia- still a few questions. *Exp Hematol* 2004;32:2-10.
- 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, Saglio G, Shepherd J, Simonsson B, Gratwohl A, Goldman JM, Kantarjian H, Taylor K, Verhoef G, Bolton AE, Capdeville R, Druker BJ. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003;348:994-1004.
- Kantarjian HM, O'Brien S, Cortes J, Giles FJ, Rios MB, Shan J, Faderl S, Garcia-Manero G, Ferrajoli A, Verstovsek S, Wierda W, Keating M, Talpaz M. Imatinib mesylate therapy improves survival in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in the chronic phase. *Cancer* 2003;98:2636-42.
- Goldman JM, Marin D, Olavarria E, Apperley JF. Clinical decisions for chronic myeloid leukemia in the imatinib era. *Semin Hematol* 2003;40:98-103.
- Ross DM, Hughes TP. Cancer treatment with kinase inhibitors: what have we learnt from imatinib? *Br J Cancer* 2004;90:12-9.
- Sacha T, Hochhaus A, Hanfstein B, Müller MC, Rudzki Z, Czopek J, Wolska-Smolon T, Czekalska S, Salamanchuk Z, Jakóbczyk M, Skotnicki AB. ABL-kinase domain point mutation as a cause of imatinib (STI571) resistance in CML patient who progress to myeloid blast crisis. *Leuk Res* 2003;27:1163-66.
- Rothberg PG. Imatinib: resisting the resistance. *Leuk Res* 2003;27:977-8.
- Al-Ali HK, Heinrich MC, Lange T, Krahl R, Mueller M, Müller C, Niederwieser D, Druker BJ, Werner M, Deininger N. High incidence of BCR-ABL kinase domain mutations and absence of mutations of the PDGFR and KIT activation loops in CML patients with secondary resistance to imatinib. *Hematol J* 2004;5:55-60.
- Kantarjian HM, Talpaz M, O'Brien S, Giles F, Garcia-Manero G, Faderl S, Thomas D, Shan J, Rios MB, Cortes J. Dose escalation of imatinib mesylate can overcome resistance to standard-dose therapy in patients with chronic myeloid leukemia. *Blood* 2003;101:473-5.
- Schwarz M, Kreuzer KA, Baskaynak G, Dorken B, Le Coutre P. Imatinib-induced acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) in two patients with chronic myeloid leukemia. *Eur J Haematol* 2002;69:254-6.
- Esmali B, Prieto VG, Butler CE, Kim SK, Ahmadi MA, Kantarjian HM, Talpaz M. Severe periorbital edema secondary to STI571 (Gleevec). *Cancer* 2002;95:881-7.
- Özçelik T, Özkalemkaş F, Ali R, Özkocaman V, Ozan Ü, Tunalı A. Unusually prolonged myelosuppression due to Gleevec treatment. *Haema* 2004;7:114-5.
- Ali R, Özkalemkaş F, Özkocaman V, Özçelik T, Ozan Ü, Kimya Y, Tunalı A. Successful pregnancy and delivery in a patient with chronic myelogenous leukemia (CML), and management of CML with leukapheresis during pregnancy: a case report and review of the literature. *Jpn J Clin Oncol* 2004;34:215-7.

Teşekkür

Bu çalışmada emeklerini esirgemeyen Prof. Dr. Ahmet Tunalı, Prof. Dr. Rıdvan Ali, Doç. Dr. Fahir Özkalemkaş,

Kronik Miyeloid Lösemide İmatinib Tedavisi

Yard. Doç. Dr. Vildan Özkocaman, Uzm. Dr. Ülkü Ozan,
Prof. Dr. Ünal Egeli ve Uzm. Dr. Tahsin Yakut'a teşekkür-
lerimi sunarım.