

Αναστολέας της κινάσης της τυροσίνης Μια νέα αιτιολογική θεραπεία για τη χρόνια μυελογενή λευχαιμία

Η θεραπεία των ασθενών με χρόνια μυελογενή λευχαιμία (ΧΜΛ) δεν βελτιώθηκε σημαντικά στη δεκαετία του 1990. Σήμερα, είναι ευρέως αποδεκτό ότι η θεραπεία με αλλογενή μεταμόσχευση μυελού των οστών μπορεί να επιφέρει ίαση, αλλά μόνο ένα μικρό ποσοστό των ασθενών με ΧΜΛ είναι κατάλληλοι γι' αυτή, αφού η νοσηρότητα και η θνητότητα αυτής καθαυτής της διαδικασίας της μεταμόσχευσης παραμένει υψηλή. Έτσι, η πλειονότητα των ασθενών θεραπεύονται με υδροξυουρία, ιντερφερόνη-α ή το συνδυασμό ιντερφερόνης και κυτοσίνης-αραβινοσίδης. Με αυτές τις θεραπείες η μέση επιβίωση είναι περίπου 6 έτη και καμιά δεν μπορεί να θεωρηθεί ότι οδηγεί σε ίαση. Η πρόσφατη ανακάλυψη της imatinib (imatinib mesylate, Glivec ή, παλαιότερα, ST1571) φαίνεται ότι προσφέρει νέες δυνατότητες στη θεραπεία της ΧΜΛ. Το μόριο αυτό αποδείχθηκε ότι αναστέλλει την τυροσινική κινάση του *BCR-ABL*, που είναι γνωστό ότι είναι υπεύθυνο για την παθογένεση της ΧΜΛ. Το γονίδιο *BCR-ABL* είναι το χιμαιρικό γονίδιο που δημιουργείται από τη μετάθεση t(9;22) στη ΧΜΛ και κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη με αυξημένη δράση κινάσης της τυροσίνης. Η πρωτεΐνη αυτή οδηγεί στη λευχαιμία απορρυθμίζοντας οδούς μεταγωγής σημάτων και προκαλώντας ανώμαλο κυτταρικό κύκλο, αναστολή της απόπτωσης και αυξημένο πολυπλασιασμό. Η imatinib ανταγωνίζεται και εμποδίζει τη μέσω της ATP φωσφορυλίωση των πρωτεϊνικών υποστρωμάτων από την κινάση της τυροσίνης. Αποδείχθηκε ιδιαίτερα αποτελεσματική στη θεραπεία ασθενών με ΧΜΛ, προκαλώντας κλινικές, αιματολογικές και κυτταρογενετικές υφέσεις σε εξαιρετικά μεγάλα ποσοστά ασθενών με ΧΜΛ. Αν και είναι ακόμα νωρίς, θεωρείται πολύ πιθανό αυτά τα αποτελέσματα να οδηγήσουν τόσο σε σημαντική βελτίωση της επιβίωσης όσο και σε αναστολή της προόδου της νόσου. Σήμερα, η imatinib φαίνεται να αποτελεί την αρχική θεραπεία εκλογής για ασθενείς με ΧΜΛ, τουλάχιστον γι' αυτούς που δεν είναι υποψήφιοι για μεταμόσχευση, ενώ θεωρείται μεγάλο δίλημμα η χρησιμοποίησή της και σε κατάλληλους για μεταμόσχευση ασθενείς. Το γεγονός ότι, αν και σπάνια, συμβαίνουν υποτροπές υπό θεραπεία με imatinib, ιδιαίτερα σε προχωρημένη φάση της νόσου, οδήγησε σε συνδυασμούς του φαρμάκου με άλλους αντιλευχαιμικούς παράγοντες, με ικανοποιητικά αποτελέσματα.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η χρόνια μυελογενής λευχαιμία (ΧΜΛ), που εδώ και μερικές δεκαετίες αποτέλεσε νόσημα-μοντέλο για τη διερεύνηση των παθογενετικών μηχανισμών της λευχαιμιογένεσης και της καρκινογένεσης γενικότερα, δίνει σήμερα στην αιματολογική κοινότητα την ευκαιρία να εφαρμόσει –ως συνέπεια αυτής της γνώσης– μια αιτιολογική, κατευθυνόμενη σε συγκεκριμένο στόχο θερα-

πεία, με ιδιαίτερα ικανοποιητικά αποτελέσματα. Η δυνατότητα αυτή του ορθολογικού σχεδιασμού της φαρμακευτικής αντιμετώπισης, που στηρίζεται στην αναγνώριση της παθογένειας και εστιάζεται εκλεκτικά στα παθολογικά κύτταρα, σε αντίθεση με την αδιάκριτα τοξική και καταστροφική χημειοθεραπεία, αποτελεί την καλύτερη απόδειξη για την ουσιαστική σημασία που οφείλει και μπορεί πλέον να έχει η βασική έρευνα στην κλινική πράξη.

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2004, 21(4):325–335
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2004, 21(4):325–335

Β. Γαρυπίδου

Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική,
Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο
Θεσσαλονίκης, ΓΝΘ «Ιπποκράτειο»,
Θεσσαλονίκη

Tyrosine kinase inhibitor – a new
targeted therapy for chronic
myeloid leukemia

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Imatinib
Αναστολέας της κινάσης της τυροσίνης
Χρόνια μυελογενής λευχαιμία

Υποβλήθηκε 3.6.2003
Εγκρίθηκε 24.10.2003

2. ΟΡΙΣΜΟΣ, ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΚΑΙ ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΜΥΕΛΟΓΕΝΟΥΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑΣ

Η ΧΜΛ προκύπτει από τη μετάλλαξη ενός πολυδύναμου αρχέγονου αιμοποιητικού κυττάρου (stem cell), το οποίο αποκτά αυξημένη δυνατότητα κλωνικής ανάπτυξης. Αποτέλεσμα αυτού του νεοπλασματικού πολλαπλασιασμού είναι η υπερπλασία κυρίως της μυελικής σειράς του μυελού των οστών, με λευκοκυττάρωση και παρουσία άωρων μορφών στο περιφερικό αίμα, και η σπληνομεγαλία. Η εξέλιξη της νόσου περιλαμβάνει τρεις φάσεις, με προοδευτικά επιδεινούμενη κλινική και αιματολογική εικόνα και αντίσταση στη θεραπεία: τη *χρονία φάση*, με μέση διάρκεια 5–6 ετών, την όξινη πάντα απαραίτητη *επιταχυνόμενη φάση*, διάρκειας 6–9 μηνών, και την αναγκαία τελική κατάληξη, τη *βλαστική φάση* ή *βλαστική κρίση*. Η βλαστική κρίση αποτελεί μετατροπή σε οξεία λευχαιμία, με μέση επιβίωση 3–6 μήνες. Η οποιαδήποτε θεραπευτική παρέμβαση είναι σαφές ότι έχει καλύτερη τύχη όταν εφαρμοστεί στη χρονία φάση της νόσου.¹

Στον πίνακα 1 περιλαμβάνονται τα κλινικά και αιματολογικά χαρακτηριστικά των τριών φάσεων της ΧΜΛ.

3. ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΧΡΟΝΙΑΣ ΜΥΕΛΟΓΕΝΟΥΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑΣ

Η ΧΜΛ ήταν το πρώτο κακόηθες νόσημα του ανθρώπου, με το οποίο συσχετίστηκε απόλυτα μια σταθερή, μοναδική, απαραίτητη και συγκεκριμένη χρωμοσωμική ανωμαλία. Η πρώτη αναφορά αυτής της χρωμοσωμικής βλάβης έγινε το 1960 στη Φιλαδέλφεια από τους Nowell και Hungerford, οι οποίοι περιέγραψαν την παρουσία σε όλα τα αιμοποιητικά κύτταρα των ασθενών με ΧΜΛ ενός μικρού, παθολογικού χρωμοσώματος της ομάδας G.²

Χρειάστηκε να περάσουν αρκετά χρόνια και να ανακαλυφθούν οι τεχνικές της αναγνώρισης των ζωνών στα χρωμοσώματα, για να ανακοινωθεί το 1973 από τη Rowley³ ότι το χρωμόσωμα Ph (Φιλαδέλφεια), όπως ονομάστηκε το παθολογικό χρωμόσωμα της ΧΜΛ, προέρχεται από την αμοιβαία και άνιση μετάθεση χρωμοσωμικού υλικού μεταξύ των χρωμοσωμάτων 9 και 22 (εικ. 1). Ουσιαστική σημασία από την ανισομερή αυτή αμοιβαία μετακίνηση τμημάτων των χρωμοσωμάτων 9 και 22 βρέθηκε να έχει η μεταφορά στο γονίδιο *BCR* του χρωμοσώματος 22 τμήματος του γονιδίου *ABL*, που φυσιολογικά βρίσκεται στο χρωμόσωμα 9.⁴ Τα γονίδια *ABL* και *BCR* είναι φυσιολογικά γονίδια, τα οποία εντοπίζονται, αντίστοιχα, στα χρωμοσώματα 9 και 22, και η λειτουργία τους είναι ακόμα κατά πολύ άγνωστη. Το προϊόν του φυσιολογικού *ABL* γονιδίου είναι μια κινάση τυροσίνης, με μοριακό βάρος 145 kDa και μικρή μάλλον επίδραση στο φυσιολογικό κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Από τη σύμπτυξη των δύο γονιδίων *ABL* και *BCR* προκύπτει στο χρωμόσωμα 22 ένα χιμαιρικό, υβριδικό γονίδιο, το γονίδιο *BCR/ABL* (εικ. 2). Η πρωτεϊνική έκφραση αυτού του γονιδίου είναι μια μεταλλαγμένη πρωτεΐνη *ABL*, μια αυξημένης δραστηριότητας κινάση τυροσίνης, με μοριακό βάρος 210 kDa.⁵ Η νέα πρωτεϊνική κινάση της ΧΜΛ οδηγεί σε διαταραχή του κυτταρικού κύκλου, αυξημένο πολλαπλασιασμό και ελαττωμένη απόπτωση.⁶ Στις αρχές της δεκαετίας του 1990, η πρόκληση λευχαιμικής εικόνας με την εισαγωγή σε πειραματόζωα στο εργαστήριο του γονιδίου *BCR-ABL* απέδειξε την αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ αυτής της γενετικής διαταραχής και της λευχαιμίας.⁷

Η *BCR-ABL* ογκοπρωτεΐνη φωσφορυλιώνει ευρύ φάσμα υποστρωμάτων, συμπεριλαμβανομένης της οικογένειας των ογκογονιδίων *RAS* (rat sarcoma), που ενεργοποιεί πολλές οδούς μεταγωγής σημάτων.⁸ Το σύστημα *RAS*, που είναι βασικό για τη μετάδοση σημάτων

Πίνακας 1. Κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά χρονίας μυελογενούς λευχαιμίας στη χρονία φάση και κατά την εξέλιξη της νόσου.

Χρονία φάση	Επιταχυνόμενη φάση και βλαστική κρίση
Λευκοκυττάρωση με αριστερή εκτροπή	Αύξηση της σπληνομεγαλίας
Βασεοφιλία και πωσινοφιλία	Αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων δύσκολα ελεγχόμενος με τη συμβατική θεραπεία
Θρομβοκυττάρωση	Αναιμία και θρομβοπενία ή επιμένουσα θρομβοκυττάρωση
Αναιμία	>10% βλάστες στο περιφερικό αίμα ή το μυελό
Βλάστες <10% στο περιφερικό αίμα ή το μυελό	>20% βλάστες + προμυελοκύτταρα στο περιφερικό αίμα και το μυελό
↓ αλκαλική φωσφατάση λευκών	>30% βλάστες στη βλαστική κρίση
Χρωμόσωμα Ph(+)	Επιπρόσθετες χρωμοσωμικές ανωμαλίες
<i>BCR-ABL</i> (+)	

από την κυτταρική μεμβράνη στον πυρήνα, υπερεκφραζόμενο από το *BCR-ABL* μεταβάλλει τη μεταγωγή του μηνύματος σε ένα στελεχειαίο προγονικό αιμοποιητικό κύτταρο (stem cell), οδηγώντας το έτσι σε ανώμαλη μίτωση και νεοπλασματικό πολλαπλασιασμό.⁹ Επιπλέον, το *BCR-ABL* ελαττώνει την κυτταρική προσκόλληση των stem cells στο στρώμα του μυελού και πιθανόν διαταράσσει την αλληλεπίδραση μεταξύ τους, μειώνοντας τη μετάδοση σημάτων μέσω μορίων προσκόλλησης και διατηρώντας τα αιμοποιητικά κύτταρα για περισσότερο χρόνο στη φάση του πολλαπλασιασμού πριν οδηγηθούν στη διαφοροποίηση.¹⁰ Τέλος, το *BCR-ABL* φαίνεται ότι ελαττώνει και την κυτταρική απάντηση σε αποπτωτικά ερεθίσματα, οδηγώντας έτσι σε πλεονεκτική επιβίωση του λευχαιμικού κλώνου.¹¹

Το χρωμόσωμα Ph ανευρίσκεται με κυτταρογενετική ανάλυση στο 95% των ασθενών με αιματολογική εικόνα ΧΜΛ στη χρονία φάση, ως μοναδική γενετική ανωμαλία. Περίπου οι μισοί από το υπόλοιπο 5% έχουν το γονίδιο *BCR-ABL*, όταν ανιχνεύεται με τις πολύ πιο ευαίσθητες τεχνικές της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR), και χαρακτηρίζονται ως Ph(-), *BCR-ABL*(+) ΧΜΛ.¹² Το υπόλοιπο μικρό ποσοστό με Ph(-) και *BCR-ABL*(-) θεωρείται ότι, στην πραγματικότητα, αποτελεί άλλη μορφή μυελούπερπλαστικού συνδρόμου. Στην επιταχυνόμενη και τη βλαστική κρίση της ΧΜΛ, εκτός από το Ph, ανευρίσκονται και νέες, επιπρόσθετες, δευτερογενείς χρωμοσωμικές ανωμαλίες, που οδηγούν στην εξέλιξη της νόσου. Το χρωμόσωμα Ph ανιχνεύεται επίσης στο 25% των ενηλίκων και στο 5% των παιδιών με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ). Οι υποκατηγορίες αυτές χαρακτηρίζονται από κακή πρόγνωση και επιθετική πορεία, με μικρή επιβίωση. Το 1/3 των ασθενών με Ph(+) ΟΛΛ έχει πρωτεΐνη *BCR-ABL* μοριακού βάρους 210 kDa, ενώ το 2/3 έχει μια μικρότερη χιμαϊρική *BCR-ABL* πρωτεΐνη μοριακού βάρους 185-190 kDa, με ακόμα μεγαλύτερη δραστηριότητα κινάσης της τυροσίνης και ογκογένεσης.¹³

Θεωρητικά και εφόσον η χρονία φάση της ΧΜΛ εξαρτάται κατεξοχήν από τη δραστηριότητα της τυροσινικής κινάσης του *BCR-ABL*, ένας αναστολέας του *BCR-ABL* θα μπορούσε να ελαττώσει ή και να εξαφανίσει το λευχαιμικό κλώνο και να δώσει έτσι την ευκαιρία ανάπλασης της καταπιεσμένης, Ph(-), φυσιολογικής αιμοποίησης. Για τη βλαστική μετατροπή, αν και οι μηχανισμοί είναι μάλλον άγνωστοι, έχουν διατυπωθεί διάφορες θεωρίες. Θεωρείται, λοιπόν, πιθανό ότι η γενετική αστάθεια, που προέρχεται από το *BCR-ABL*, μπορεί να οδηγήσει σε νέες κυτταρογενετικές ανωμαλίες, όπως π.χ. τρισωμία 8, δεύτερο χρωμόσωμα Ph ή ισοχρωμόσω-

μα του 17q, που παρατηρούνται συχνά κατά τη φάση αυτή ως επιπρόσθετες χρωμοσωμικές ανωμαλίες.¹⁴ Η βλαστική φάση εξαρτάται περισσότερο από τις νέες αυτές διαταραχές, που καθιστούν το λευχαιμικό κλώνο ανίκανο για διαφοροποίηση, και όχι τόσο από τη δράση του *BCR-ABL*. Όταν οι μηχανισμοί αυτοί υπερισχύουν, τα βλαστικά κύτταρα συσσωρεύονται και ο ασθενής οδηγείται στη βλαστική κρίση.

3.1. Κινάσες ως θεραπευτικός στόχος

Οι πρωτεϊνικές κινάσες είναι ένζυμα που μεταφέρουν φωσφόρο από την τριφωσφορική αδενοσίνη (ΑΤΡ) προς ειδικά αμινοξέα σε πρωτεΐνες-υποστρώματα. Η φωσφορυλίωση αυτών των πρωτεϊνών οδηγεί στην ενεργοποίηση οδών μεταγωγής σήματος με σημαντικό ρόλο σε ποικίλες βιολογικές διεργασίες, όπως ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός, η διαφοροποίηση και ο θάνατος. Υπάρχουν δύο κατηγορίες πρωτεϊνικών κινάσεων, οι κινάσες σερίνης-θρεονίνης και οι κινάσες τυροσίνης. Ορισμένες πρωτεϊνικές κινάσες απορρυθμίζονται και υπερεκφράζονται σε κακοήθεις παθήσεις, αποτελώντας έτσι ελκυστικούς στόχους για εκλεκτική φαρμακευτική αναστολή.^{15,16}

Η καλύτερα μελετημένη από τις παθολογικές κινάσες είναι η κινάση του *BCR-ABL* της ΧΜΛ.¹⁷⁻¹⁹ Η imatinib (Glivec, Novartis), με αρχική ονομασία STI571, από το signal transduction inhibitor, είναι αναστολέας ειδικών πρωτεϊνικών κινάσεων, με στόχο τον υποδοχέα του αυξητικού παράγοντα των αιμοπεταλίων (platelet derived growth factor, PDGF),²⁰ του χιμαϊρικού *BCR-ABL* της ΧΜΛ και του c-kit (CD117) ή stem cell growth factor,²¹ που υπερεκφράζεται σε στρωματικούς όγκους του γαστρεντερικού (gastrointestinal stromal tumors, GIST). Άλλοι υποδοχείς κινάσεων της τυροσίνης, όπως ο υποδοχέας του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα και οι FLT1 και FLT3, δεν αναστέλλονται από την imatinib.^{20,22}

Από το 1992, που παρήχθη η ουσία imatinib, ένα παράγωγο της 2-φαινυλαμινοπυριμιδίνης, στα εργαστήρια της τότε Ciba-Geigy και μετά Novartis, και μετά από εντυπωσιακά αποτελέσματα προκλινικών μελετών *in vitro* και *in vivo*, άρχισαν το 1998 οι κλινικές μελέτες σε ασθενείς με ΧΜΛ. Το 2001, το φάρμακο εγκρίθηκε για τη ΧΜΛ από το FDA (Food and Drug Administration) των ΗΠΑ και από το ευρωπαϊκό EMEA (European Medicines Evaluation Agency) για ΧΜΛ μετά από αποτυχία της ιντερφερόνης. Από το 2002 η imatinib εγκρίθηκε και για τη νεοδιαγνωσθείσα ΧΜΛ, ως πρώτη θεραπεία, καθώς και για τους GIST, ενώ μελέτες διενεργούνται ήδη και σε άλλες κακοήθεις νόσους που εκφράζουν το c-kit ή τον PDGF.^{23,24}

4. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΧΡΟΝΙΑΣ ΜΥΕΛΟΓΕΝΟΥΣ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑΣ

Από τις εφαρμοζόμενες στις μέρες μας θεραπείες για τη ΧΜΛ, καταρχήν στη *χρονία φάση* το κυτταροστατικό φάρμακο *υδροξυουρία* διορθώνει τις αιματολογικές παραμέτρους και τη σπληνομεγαλία, προκαλώντας κλινικές και αιματολογικές υφέσεις με ελάχιστη τοξικότητα. Εντούτοις, δεν οδηγεί σε κυτταρογενετικές υφέσεις ούτε επιδρά στην εξέλιξη της νόσου.²⁵ Στη δεκαετία του 1980, η *ιντερφερόνη-α* (IFN-α) αποτέλεσε επαναστατική θεραπεία στη ΧΜΛ, γιατί βρέθηκε ότι προκαλεί όχι μόνο αιματολογικές (στο 70–80% των περιπτώσεων), αλλά και κυτταρογενετικές υφέσεις σε ένα ποσοστό των ασθενών. Ως *κυτταρογενετική ύφεση* ορίζεται η εξαφάνιση του χρωμοσώματος Ph στην κυτταρογενετική ανάλυση. Χαρακτηρίζεται ως *πλήρης*, όταν το ποσοστό Ph(+)-κυττάρων είναι 0% και *μερική* όταν το ποσοστό αυτό κυμαίνεται από 1–35%. Ποσοστό >35% μέχρι 90–95% Ph(+)-κυττάρων χαρακτηρίζεται ως *μικρή* κυτταρογενετική ανταπόκριση. Υπάρχει ακόμα ο όρος *μέγιστη* κυτταρογενετική ανταπόκριση, που συμπεριλαμβάνει πλήρη και μερική ανταπόκριση, δηλαδή ένα ποσοστό Ph(+)-κυττάρων μέχρι το 35% των εξεταζομένων. Η IFN-α παρέτεινε τη χρονία φάση της ΧΜΛ κατά 1–2 έτη κατά μέσο όρο, με καλύτερα αποτελέσματα στους ασθενείς όπου επιτυγχάνονταν ικανοποιητικές κυτταρογενετικές υφέσεις. Εντούτοις, το ποσοστό των κυτταρογενετικών υφέσεων είναι χαμηλό (10% πλήρεις και 11–30% μερικές) στο σύνολο των μελετών και η τοξικότητα του φαρμάκου τέτοια, ώστε το 25% των αρρώστων να εγκαταλείπει τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών.^{26,27} Η προσθήκη κυτοσίνης-αραβινοσίδης (Ara-C) στη θεραπεία με IFN-α βελτίωσε κάπως τα ποσοστά των κυτταρογενετικών υφέσεων, χωρίς όμως να προκαλέσει περαιτέρω βελτίωση στην επιβίωση.²⁸ Η μοναδική θεραπεία ίασης για τη ΧΜΛ παραμένει η *μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων* (ΜΑΚ), που εξασφαλίζει μακροχρόνια επιβίωση χωρίς νόσο σε ποσοστό 45–70% των ασθενών στους οποίους εφαρμόζεται. Εντούτοις, η ΜΑΚ συνοδεύεται από σημαντική τοξικότητα και θνητότητα από τη διαδικασία αυτή καθαυτή, που σε μεγάλο βαθμό σχετίζονται με την ηλικία του ασθενούς και το βαθμό συμβατότητας με το δότη. Καλύτερα αποτελέσματα επιτυγχάνονται στη χρονία φάση της νόσου και σε νέους ασθενείς.²⁹ Δεδομένου ότι η ΧΜΛ είναι νόσος κυρίως της μέσης ή μεγάλης ηλικίας, το ηλικιακό όριο αφενός και η δυσκολία στην ανεύρεση συμβατού δότη, αφετέρου, καθιστούν τη ΜΑΚ εφαρμόσιμη σε ένα ποσοστό 25–35% των ασθενών με ΧΜΛ. Ηλικία μικρότερη των 40 ετών και δότης συμβατός αδελφός συνιστούν

τις καλύτερες προϋποθέσεις για ΜΑΚ, αλλά συνυπάρχουν μόνο στο 15% των ασθενών, ενώ ένα ακόμα ποσοστό 10–15% ανευρίσκουν συμβατό δότη μη συγγενή, με υψηλότερα όμως –στην περίπτωση αυτή– ποσοστά νοσηρότητας και θνητότητας.^{30,31} Για ασθενείς χωρίς δότη και με αποτυχία της IFN-α, η *αυτόλογη μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων* αποτελεί μια ακόμα θεραπευτική δυνατότητα, αλλά οι υποτροπές είναι συχνές και η επίδραση στην επιβίωση τελείως αμφίβολη.³²

Στη *βλαστική φάση*, τα αποτελέσματα όλων των θεραπειών (υδροξυουρία, IFN-α, ακόμα και μεταμόσχευση) είναι εξαιρετικά πτωχά. Χημειοθεραπεία με συνδυασμούς κυτταροστατικών του τύπου της οξειάς λευχαιμίας προκαλεί απάντηση στο 20% των ασθενών με μυελοβλαστική και στο 50% των ασθενών με λεμφοβλαστική οξεία μετατροπή. Εντούτοις, οι ασθενείς υποτροπιάζουν κατά κανόνα πολύ σύντομα και οδηγούνται τελικά στο θάνατο.^{30–34}

Στις μέρες μας, δύο παράμετροι υποχρεώνουν την επανεκτίμηση και τον επαναπροσδιορισμό των τακτικών αντιμετώπισης της ΧΜΛ. Η πρώτη σχετίζεται με την αναγνώριση ότι η ανοσολογική θεραπεία στη μεταμόσχευση, όπως εκφράζεται με την επίδραση του μοσχεύματος έναντι της λευχαιμίας (graft versus leukemia, GVL), είναι τουλάχιστον τόσο σημαντική όσο και η τοξική δράση της προπαρασκευαστικής χημειο- ή ακτινοθεραπείας. Η διαπίστωση αυτή οδήγησε στην εφαρμογή προπαρασκευαστικών σχημάτων χαμηλής τοξικότητας για τη μεταμόσχευση. Τα σχήματα αυτά μπορούν να χορηγηθούν σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας και ενδεχομένως και σε παρουσία τυχόν άλλου συνυπάρχοντος νοσήματος, αυξάνοντας έτσι σημαντικά τη δυνατότητα εφαρμογής της μεταμόσχευσης.³⁵ Η δεύτερη παράμετρος είναι η ανακάλυψη ενός νέου φαρμάκου με διαφορετικό τρόπο δράσης και πολύ ικανοποιητικά αποτελέσματα, ενός αναστολέα της τυροσινικής κινάσης, της imatinib.

4.1. Φαρμακολογικές δράσεις της imatinib

Η imatinib ανταγωνίζεται την αλληλεπίδραση του ATP με τις πρωτεΐνες ABL, BCR-ABL, c-kit, PDGF και ABL-related gene (ARG).^{20,21,36} Στη ΧΜΛ, παρεμποδίζει τη φωσφορυλίωση και την ενεργοποίηση άλλων πρωτεϊνικών υποστρωμάτων από το BCR-ABL (εικ. 1).³⁷ Οι Druker et al θεώρησαν την BCR-ABL ως ιδανικό στόχο για την imatinib, αφού η μετάλλαξη BCR-ABL υπάρχει ουσιαστικά σε όλους τους ασθενείς με ΧΜΛ, είναι μοναδική στα λευχαιμικά κύτταρα στη χρονία φάση, εκφράζεται σε υψηλά επίπεδα και η δράση της ως κινάση τυροσίνης

νης είναι βασική για τη δυνατότητα της να οδηγήσει σε λευχαιμία. Προκλινικές μελέτες απέδειξαν ότι, πράγματι, η imatinib αναστέλλει εκλεκτικά μυελικές κυτταρικές σειρές που εκφράζουν το *BCR-ABL*, ενώ είναι ελάχιστα βλαπτική σε φυσιολογικά κύτταρα.³⁷ Εκτός από την *BCR-ABL* με μοριακό βάρος 210 kDa της ΧΜΛ, η imatinib αναστέλλει επίσης την ανάπτυξη σε κύτταρα ασθενών με Ph(+) ΟΛΛ, ακόμα και αυτών με πρωτεΐνη *BCR-ABL* μοριακού βάρους 185–190 kDa.^{38,39} Τα εξαιρετικά αποτελέσματα *in vitro* επιβεβαιώθηκαν και *in vivo* σε ποντίκια, όπου η *per os* χορήγηση του φαρμάκου κατέστειλε την ανάπτυξη της λευχαιμίας που προκαλούσε η εμφύτευση της ανθρώπινης *BCR-ABL* και μάλιστα με ελάχιστες ανεπιθύμητες ενέργειες.^{40,41}

4.2. Κλινικές μελέτες φάσης I, II και III με imatinib στη χρόνια μυελογενή λευχαιμία

Με βάση τα ενθαρρυντικά προκλινικά δεδομένα, οι Druker et al ξεκίνησαν το 1998 μελέτες φάσης I σε ανθεκτικούς στην IFN ασθενείς με ΧΜΛ, για να μελετηθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της imatinib και να προσδιοριστεί η ιδανική δοσολογία.⁴² Βρέθηκε έτσι ότι το Gleevec (ή Gleevec, εμπορική ονομασία της imatinib) ήταν καλά ανεκτό, με ανεπιθύμητες ενέργειες ήπιες ή μέτριου βαθμού και αναστρέψιμες (πίν. 2), και αποτελεσματικό σε δόσεις μεγαλύτερες των 300 mg την ημέρα *per os*. Παρατηρήθηκαν πλήρεις αιματολογικές ανταποκρίσεις στο 98% των ασθενών και μέγιστες

κυτταρογενετικές ανταποκρίσεις στο 54%. Οι κυτταρογενετικές υφέσεις επιτεύχθηκαν σε διάστημα σημαντικά βραχύτερο από το απαιτούμενο για τις κυτταρογενετικές υφέσεις με IFN-α. Η μικρότερη δόση που ανέστειλε την πρωτεΐνη CRKL (chicken retroviral kinase-like), κύριο υπόστρωμα της κινάσης του *BCR-ABL*, αποδεικνύοντας την αποτελεσματικότητα της imatinib στο στόχο της, ήταν τα 400 mg την ημέρα και η δόση αυτή επιλέχθηκε για τις επόμενες μελέτες. Παράλληλες μελέτες χορήγησης του φαρμάκου στη βλαστική κρίση ΧΜΛ και σε Ph(+) ΟΛΛ οδήγησαν σε ικανοποιητικές αιματολογικές απαντήσεις και σε μικρά ποσοστά κυτταρογενετικών υφέσεων, αλλά η διάρκεια της απάντησης ήταν μικρή.⁴³

Ακολούθησαν μελέτες φάσης II στη χρόνια φάση ΧΜΛ μετά από αποτυχία ή δυσανεξία στην IFN-α (532 ασθενείς, 400 mg imatinib),⁴⁴ στην επιταχυνόμενη φάση (255 ασθενείς, 400–600 mg imatinib)⁴⁵ και στη βλαστική κρίση (260 ασθενείς, 400–600 mg imatinib).⁴⁶ Τα αποτελέσματα, μετά από παρακολούθηση 18 μηνών, φαίνονται στον πίνακα 3. Στη χρόνια φάση, η θεραπεία με imatinib οδήγησε σε πολύ υψηλά ποσοστά πλήρους αιματολογικής (95%) και πλήρους (41%) ή μέγιστης (60%) κυτταρογενετικής ύφεσης, που ήταν σαφώς υψηλότερα από τα αντίστοιχα της IFN-α σε παλαιότερες μελέτες. Οι ασθενείς που δεν πήραν IFN-α λόγω δυσανεξίας, είχαν συγκριτικά καλύτερα αποτελέσματα από εκείνους στους οποίους η θεραπεία με IFN-α απέτυχε.⁴⁷

Στην επιταχυνόμενη φάση, τα ποσοστά απαντήσεων ήταν σημαντικά μικρότερα, εντούτοις καλύτερα από τα αντίστοιχα ιστορικά ποσοστά της χημειοθεραπείας ή της IFN-α, και με σχετικά ικανοποιητική διατήρηση του αποτελέσματος. Ακόμη πτωχότερα ήταν τα αποτελέσματα στη βλαστική κρίση, αν και πάλι καλύτερα από τα αντίστοιχα παλαιότερων μελετών με χημειοθεραπεία και IFN-α, και βραχείας διάρκειας. Τόσο στην επιταχυνόμενη όσο και στη βλαστική φάση, τα 600 mg imatinib ήταν περισσότερο αποτελεσματικά έναντι των 400 mg.⁴⁷

Από τον Ιούνιο του 2000 έως τον Ιανουάριο του 2001, 1106 ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα χρόνια φάση ΧΜΛ στρατολογήθηκαν σε πολυκεντρική, προοπτική και τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III, που συνέκρινε τα αποτελέσματα της imatinib 400 mg, στο ένα σκέλος, με αυτά του συνδυασμού IFN-α 5 MIU/m² υποδορίως την ημέρα και Ara-C 20 mg/m² την ημέρα για 10 ημέρες κάθε μήνα, στο άλλο.⁴⁸ Η μελέτη IRIS, όπως ονομάστηκε, περιελάμβανε 553 ασθενείς με ανάλογα χαρακτηριστικά στο κάθε σκέλος, οι οποίοι μετέπιπταν στο άλλο όταν δεν επιτύγχαναν ή έχαναν την ανταπόκριση ή δεν μπορούσαν να ανεχθούν τη θεραπεία. Ως ανταπόκριση

Πίνακας 2. Imatinib: Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς με χρόνια μυελογενή λευχαιμία.

	Χρονία φάση (%)
Ναυτία	58
Οιδήματα (συχνότερα περικογχικά)	56
Μυϊκές κράμπες	50
Διάρροια	37
Έμετος	30
Εξανθήματα	39
Κεφαλαλγία	30
Κόπωση	31
Αρθραλγίες	30
Ουδετεροπενία (<1,0×10 ⁹ /L)	34
Θρομβοπενία (<50×10 ⁹ /L)	17
Αναιμία (<8 g/dL)	5
Διακοπή θεραπείας από σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες	2

Η τοξικότητα και ιδιαίτερα η αιματολογική ήταν σοβαρότερη στην επιταχυνόμενη φάση και τη βλαστική κρίση

Πίνακας 3. Αποτελέσματα φάσης II μελετών με imatinib στη χρόνια μυελογενή λευχαιμία.

	Χρονία φάση ⁴⁴ (αποτυχία IFN)	Επιταχυνόμενη φάση ⁴⁵	Βλαστική κρίση ⁴⁶
Πλήρης αιματολογική ύφεση (%)	95	34	8
Μέγιστη κυτταρογενετική ανταπόκριση (%)	60	24	16
Πλήρης κυτταρογενετική ανταπόκριση (%)	41	17	7
Πρόοδος της νόσου	11	40	80

θεωρήθηκε η πλήρης αιματολογική και η μέγιστη κυτταρογενετική ύφεση και η μη πρόοδος της νόσου. Ο συνδυασμός IFN-α και Ara-C, που επιλέχθηκε για τη σύγκριση, αποτελούσε τότε την πλέον αποτελεσματική θεραπεία για ασθενείς με ΧΜΛ που δεν ήταν υποψήφιοι για μεταμόσχευση. Στην εκτίμηση, που έγινε σε 14 μήνες παρακολούθησης, οι ασθενείς στο σκέλος της imatinib εμφάνισαν στατιστικώς σημαντικά ($P < 0,001$) καλύτερα αποτελέσματα σε όλες τις παραμέτρους που εκτιμήθηκαν (πίν. 4). Τα ποσοστά πλήρους αιματολογικής ύφεσης ήταν 96% έναντι 67%, της πλήρους κυτταρογενετικής ύφεσης 68% έναντι 7% και της μέγιστης κυτταρογενετικής ύφεσης 83% έναντι 20%. Τα ποσοστά δυσανεξίας της θεραπείας ήταν 0,7% έναντι 23% και της εξέλιξης της νόσου 1,5% έναντι 7%. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν ήταν βαθμού 1 ή 2 και περιελάμβαναν κατακράτηση υγρών, εμέτους, κράμπες, δερματικά εξανθήματα, καταβολή και διάρροιες. Μυελοκαταστολή παρατηρήθηκε κυρίως και εντονότερα σε ασθενείς κατά τη μετάπτωση σε εξελισσόμενη μορφή της νόσου.

Στους 18 μήνες θεραπείας τα αποτελέσματα ήταν ανάλογα, με πλήρη αιματολογική απάντηση σε ποσοστό 95% στην ομάδα της imatinib έναντι 55,5% του συνδυασμού IFN-α και Ara-C, μέγιστη κυτταρογενετική απάντηση 85% έναντι 22% και πλήρη κυτταρογενετική ανταπόκριση 74% έναντι 8,5%. Το 86% των ασθενών του σκέλους της imatinib συνεχίζουν τη θεραπεία στους 18 μήνες και, από αυτούς, το 92% διατηρεί την αιματολογική

Πίνακας 4. Χρόνια μυελογενής λευχαιμία: Πρώιμη χρονία φάση. Imatinib σε σύγκριση με IFN+Ara-C. Αποτελέσματα στους 14 μήνες.

	Imatinib 400 mg	IFN+Ara-C
Πλήρης αιματολογική ύφεση	96%	67%
Μέγιστη κυτταρογενετική ανταπόκριση	83%	20%
Πλήρης κυτταρογενετική ανταπόκριση	68%	7%
Δυσανεξία	0,7%	23%
Εξέλιξη της νόσου	1,5%	7%

$P < 0,001$

και κυτταρογενετική ανταπόκριση χωρίς πρόοδο της νόσου. Στο σκέλος του συνδυασμού IFN-α + Ara-C παραμένει το 11% των ασθενών και, από αυτούς, το 73,5% δεν εμφανίζει εξέλιξη της νόσου.⁴⁹ Στατιστικές μέθοδοι που χρησιμοποιήθηκαν για να ισορροπήσουν το μεγάλο ποσοστό ασθενών που άλλαξαν σκέλος από την ομάδα του συνδυασμού, για την εκτίμηση των αποτελεσμάτων, έδειξαν ότι οι διαφορές παραμένουν σημαντικές και υπέρ της imatinib.⁴⁹ Η μελέτη αναμένεται να συνεχιστεί για μία τουλάχιστον πενταετία, ώστε να εκτιμηθούν μακροπρόθεσμα τα αποτελέσματα της θεραπείας με imatinib. Το γεγονός ότι το μεγαλύτερο μέρος των ασθενών του συνδυασμού μετέπεσαν στο σκέλος της imatinib δεν θα επιτρέψει τη διενέργεια τελικής συγκριτικής μελέτης και τα αποτελέσματα θα πρέπει να συγκριθούν με αυτά των ιστορικών μελετών του συνδυασμού IFN-α + Ara-C.

Με τα μέχρι τώρα δεδομένα, μπορεί σήμερα να λεχθεί ότι η imatinib αποτελεί θεραπεία πρώτης γραμμής για ασθενείς με ΧΜΛ σε χρονία φάση, τουλάχιστον γι' αυτούς που δεν είναι υποψήφιοι για μεταμόσχευση. Ερωτήματα που προκύπτουν από τα δεδομένα που αναφέρθηκαν, αφορούν ασφαλώς στη διάρκεια των αποτελεσμάτων και στην τελική βελτίωση της επιβίωσης ή τη μη πρόοδο της νόσου. Ωστόσο, για την απάντηση σ' αυτά τα ερωτήματα απαιτείται περισσότερος χρόνος, αν μάλιστα ληφθεί υπόψη ότι σήμερα η μέση επιβίωση στη ΧΜΛ είναι περίπου 6 έτη. Εντούτοις, λαμβάνοντας υπόψη τα υψηλά ποσοστά πλήρους και μέγιστης κυτταρογενετικής ανταπόκρισης και –όπως ήδη διαφαίνεται– την τάση για καθυστέρηση της εξέλιξης της νόσου με τη θεραπεία με imatinib, είναι πολύ πιθανό η imatinib τελικά να βελτιώσει σημαντικά και τη μακρά επιβίωση.

Πλήρης μοριακή ύφεση, εξαφάνιση δηλαδή του *BCR-ABL*, όπως ελέγχεται με την τεχνική της PCR, που είναι πολύ μεγαλύτερης ευαισθησίας από την κυτταρογενετική ανάλυση, δεν επιτυγχάνεται παρά μόνο σε ένα μικρό ποσοστό (<5–10%) των ασθενών που λαμβάνουν imatinib για ΧΜΛ. Εντούτοις, παρατηρείται σημαντική ελάττωση και του μοριακού φορτίου της νόσου και ο λόγος *BCR-ABL/ABL* μεταγραφημάτων $\times 100$, όπως

εκτιμάται με ποσοτική PCR (QPCR), είναι <1% στο 54% των ασθενών μετά από 9 μήνες θεραπείας με imatinib, με μέση τιμή 0,59%.⁵⁰ Είναι άγνωστο προς το παρόν αν ένα σταθερά χαμηλό επίπεδο μοριακής νόσου μπορεί να είναι συμβατό με «λειτουργική» ίαση, μακροχρόνιο δηλαδή έλεγχο της νόσου. Αν αυτό ισχύει, εγείρεται ασφαλώς το ερώτημα ποιος οφείλει να είναι ο στόχος της θεραπείας για τη ΧΜΛ και αν ένα σταθερά χαμηλό επίπεδο μοριακής νόσου υπό συνεχή χορήγηση imatinib μπορεί να αποτελεί αποδεκτή θεραπευτική προοπτική. Στη ΜΑΚ, συμβατός με ίαση θεωρείται λόγος *BCR-ABL/ABL* 0–0,03% και εδώ βέβαια λειτουργεί και το GVL (graft versus leukemia) αποτέλεσμα του μοσχεύματος. Στη θεραπεία με IFN-α, τιμή QPCR <0,05 συσχετίστηκε με μακρά επιβίωση χωρίς εξέλιξη και μικρό ποσοστό υποτροπών. Ας σημειωθεί ότι το ποσοστό αυτό επιτεύχθηκε μετά από μακρά κυτταρογενετική ύφεση σε μικρό ποσοστό ασθενών (5–10%) υπό θεραπεία με IFN-α.⁵¹ Μακροχρόνια παρακολούθηση πριν από την εξαγωγή οριστικών συμπερασμάτων και ως προς αυτές τις παραμέτρους είναι απολύτως επιβεβλημένη.

Υποτροπές υπό θεραπεία με imatinib έχουν σημειωθεί κυρίως σε προχωρημένη φάση της νόσου, ενώ στη χρονία φάση παρατηρήθηκε εξαρχής αντίσταση ή ανάπτυξη αντοχής στη χορήγηση της imatinib σε ένα μικρό ποσοστό των αρρώστων. Μια θεωρητική ερμηνεία για την αντίσταση στη δράση της imatinib αποτελεί η ενισχυμένη δράση του *BCR-ABL* στο συγκεκριμένο ασθενή, για τον οποίο η δόση που χρησιμοποιείται δεν είναι εξαρχής ή παύει κάποια στιγμή να είναι επαρκής. Μεταλλάξεις που ενισχύουν τη δράση του *BCR-ABL* ή και μια νέα τελείως διαφορετική γενετική μοριακή βλάβη είναι συνήθως οι υποκείμενες γενετικές ανωμαλίες. Τέτοιες νέες γενετικές ανωμαλίες κατά κανόνα παρατηρούνται με την πρόοδο της νόσου στην επιταχυνόμενη ή τη βλαστική φάση, οπότε πλέον η κατάσταση δεν εξαρτάται αποκλειστικά από τη δράση του *BCR-ABL*.

Προσπάθειες για βελτίωση των αποτελεσμάτων με αύξηση της δοσολογίας της imatinib ή με συνδυασμούς imatinib στη δόση των 400 mg με IFN-α ή Ara-C ήδη δοκιμάστηκαν σε μελέτες φάσης I και II.^{52–55} Τα σχήματα αυτά φαίνεται να προκαλούν καλύτερες αιματολογικές και κυτταρογενετικές υφέσεις, με αποδεκτή τοξικότητα μέχρι τη δόση των 800 mg για την imatinib. Πολύ πρόσφατα σχεδιάστηκε και ξεκίνησε μια μελέτη φάσης III, η SPIRIT, που θα συγκρίνει τη δόση 400 mg imatinib με υψηλότερες δόσεις του φαρμάκου ή με τους συνδυασμούς imatinib 400 mg + IFN-α και imatinib 400 mg + Ara-C σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με ΧΜΛ.⁵⁵

5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο βασικός στόχος μιας θεραπείας για λευχαιμία, που είναι βέβαια η ίαση, η εξαφάνιση δηλαδή της νόσου με αποδεκτή τοξικότητα, ή, εναλλακτικά, η βελτίωση στην επιβίωση, παραμένει προς το παρόν αβέβαιος για τη θεραπεία με imatinib. Η ΜΑΚ εξακολουθεί να αποτελεί μέχρι στιγμής τη μόνη αποδεδειγμένη θεραπεία ίασης, αλλά μπορεί να εφαρμοστεί μόνο στο 1/3 των ασθενών και ενέχει σημαντικούς κινδύνους. Με τις εξαιρετικές αιματολογικές και κυτταρογενετικές υφέσεις που προκαλούνται από την imatinib αναμένεται με μεγάλη πιθανότητα βελτίωση και στην επιβίωση, αλλά αυτό πρέπει να αποδειχθεί και απαιτεί μερικά ακόμη χρόνια αναμονής. Προς το παρόν, φαίνεται ότι η imatinib θα πρέπει να χρησιμοποιείται ως θεραπεία πρώτης γραμμής για τη ΧΜΛ, τουλάχιστον για τους ασθενείς που είναι ακατάλληλοι για μεταμόσχευση ή δεν έχουν συμβατό δότη μυελού. Εφόσον απαντούν στην imatinib, η σύσταση είναι να συνεχίζουν τη θεραπεία επ' αόριστον. Στην περίπτωση του μικρού ποσοστού αποτυχίας, μπορούν να δοκιμαστούν ενισχυμένες δόσεις imatinib, συνδυασμοί ή και πειραματικές θεραπείες, εφόσον οι ασθενείς παρακολουθούνται από κέντρα που εφαρμόζουν κάποια νέα πρωτόκολλα. Μεγαλύτερη δυσκολία στη λήψη αποφάσεων υπάρχει για τους ασθενείς που έχουν τη δυνατότητα μεταμόσχευσης. Για την ομάδα αυτή, η τρέχουσα βιβλιογραφία⁵⁶ προτείνει χρησιμοποίηση αρχικά imatinib –αν και η οποιαδήποτε επίδραση στη μεταμόσχευση είναι άγνωστη προς το παρόν– και μόνο σε αυτούς που δεν θα απαντήσουν εφαρμόζεται η μεταμόσχευση. Σε αυτούς που θα απαντήσουν στην imatinib και έχουν και συμβατό δότη, το δίλημμα γίνεται μεγαλύτερο. Ενδεχομένως, αυτοί με το μικρότερο αναμενόμενο κίνδυνο θανάτου από τη μεταμόσχευση, δηλαδή ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 40 ετών και με συμβατό αδελφό (ποσοστό 10–15% των ασθενών), μπορούν να προχωρήσουν σε μεταμόσχευση άμεσα. Οι υπόλοιποι ασθενείς, με μεγαλύτερο κίνδυνο από τη μεταμόσχευση, μπορεί να συνεχίσουν με imatinib μέχρι να εμφανιστούν ενδείξεις πρόοδου της νόσου. Για όλους τους ασθενείς υπό θεραπεία με imatinib, η λήψη και η διατήρηση σε βαθιά κατάψυξη μυελού του ασθενούς στη φάση της μεγίστης κυτταρογενετικής ανταπόκρισης, ώστε να μπορέσει να χρησιμοποιηθεί ενδεχομένως μελλοντικά για τυχόν αυτόλογη μεταμόσχευση, αποτελεί μια σωστή κίνηση.

Σήμερα, με την έναρξη της θεραπείας είναι αδύνατο να γνωρίζουμε ποιοι ασθενείς θα απαντήσουν στη χορήγηση της imatinib. Οι γνωστοί προγνωστικοί δείκτες μάλλον δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν, αφού εμφα-

νίζεται υψηλό ποσοστό απάντησης σε όλες τις ομάδες κινδύνου. Είναι όμως πολύ πιθανό οι υπάρχοντες για τη συμβατική θεραπεία προγνωστικοί δείκτες να αντικατασταθούν σύντομα με πληροφορίες από την έκφραση του γονιδιακού προφίλ, όπως ήδη άρχισε να αναγνωρίζεται με την τεχνική των «μικροσυστοιχιών».

Η θεραπεία με imatinib αποτελεί σίγουρα σημαντική πρόοδο στην αντιμετώπιση της ΧΜΛ και ανοίγει το δρόμο για την αντιμετώπιση και άλλων κακοηθειών με δυνατότητα αναστολής των παθογενετικών τους μηχανισμών.^{57,58} Για τους αιματολόγους, η όλη ιστορία της imatinib θυμίζει έντονα αυτή του all trans retinoic acid (ATRA), ενός διαφοροποιητικού παράγοντα, που διορθώνει την προκαλούμενη από την ειδική χρωμοσωμική ανωμαλία της

οξείας προμυελοκυτταρικής λευχαιμίας (ΟΠΜΛ) διαταραχή, αναστέλλοντας τη δράση του γονιδίου *bcl-2*. Το ATRA βοήθησε εξαιρετικά στην αντιμετώπιση της ΟΠΜΛ, αλλά μόνο αρκετά χρόνια μετά από την πρώτη του εφαρμογή και μόλις πρόσφατα επιβεβαιώθηκε ότι ο συνδυασμός του με χημειοθεραπεία αποτελεί τη σωστή τακτική στην ΟΠΜΛ. Πιθανόν και για τη ΧΜΛ ο συνδυασμός διαφόρων θεραπευτικών στρατηγικών με διαφορετικό τρόπο δράσης, όπως αναστολή της πρωτεΐνης με την imatinib, ανοσοτροποποίηση με IFN-α και χημειοθεραπεία με τη μορφή ίσως της αυτόλογης μεταμόσχευσης,⁵⁹ ταυτόχρονα ή κατά συνέχεια, θα οδηγήσει στον επιθυμητό στόχο της μακράς επιβίωσης για το μεγαλύτερο δυνατό ποσοστό ασθενών.

ABSTRACT

Tyrosine kinase inhibitor – a new targeted therapy for chronic myeloid leukemia

V. GARYPIDOU

2nd Propedeutic Clinic of Internal Medicine, Aristotle University of Thessaloniki,

“Ippokration” General Hospital, Thessaloniki, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2004, 21(4):325–335

The treatment of patients with Ph(+) or *BCR-ABL*(+) chronic myeloid leukemia (CML) did not improve very greatly in the 1990s. It is now widely accepted that patients treated by allogeneic stem cell transplantation may be cured, but only a minority of CML patients are eligible for this procedure and the risks for morbidity and mortality directly attributable to the procedure remain appreciable. The majority of patients have hitherto been treated with hydroxyurea, interferon-α or interferon-α + cytarabine; with these approaches the median survival is about 6 years and none can be regarded as curative. The recent introduction of imatinib (imatinib mesylate, Glivec, formerly STI571) appears to constitute a major advance in the treatment of CML. The new molecule was found to inhibit the *BCR-ABL* tyrosine kinase activity, which represents the main pathogenetic mechanism in CML. The *BCR-ABL* gene is the chimeric gene produced by the t(9;22) translocation in CML and it encodes a protein with deregulated tyrosine kinase activity that is known to induce leukemia, deregulating signal transduction pathways and causing abnormal cell cycling, inhibition of apoptosis and increased proliferation of cells. Imatinib occupies the kinase pocket of the *BCR-ABL* protein and blocks access to ATP, thereby preventing phosphorylation of any substrate. The new agent has proved very effective in the treatment of CML patients, producing remarkable clinical benefits and very high grades of complete or major cytogenetic response. Although it is early to be sure, it is believed that this can be translated into better results in survival and disease progression. Imatinib now seems to be the initial treatment of choice for patients with CML, at least for those who are not candidates for transplantation. The incorporation of this drug in the treatment of young patients with a suitable bone marrow donor is a great challenge. As relapses using single agent imatinib have occurred, though infrequently, particularly in advanced phase patients with CML, the issue of whether its combination with other antileukemic agents may yield improved results is addressed.

Key words: Chronic myeloid leukemia, Imatinib, Tyrosine kinase

Βιβλιογραφία

1. 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
2. NOWELL PC, HUNGERFORD DA. A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. *Science* 1960, 132:1497
3. ROWLEY JD. A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature* 1973, 243:290–293
4. SHTIVELMAN E, LIFSHITZ B, GALE RP, CANAANI E. Fused transcript of *abl* and *bcr* genes in chronic myelogenous leukemia. *Nature* 1985, 315:550–554
5. LUGO TG, PENDERGAST AM, MULLER AJ, WITTE ON. Tyrosine kinase activity and transformation potency of *bcr-abl* oncogene products. *Science* 1990, 247:1079–1082
6. KOLIBABA KS, DRUKER BJ. Protein tyrosine kinases and cancer. *Biochim Biophys Acta* 1997, 1333:F217–F248
7. DALEY GQ, VAN ETTEN RA, BALTIMORE D. Induction of chronic myelogenous leukemia in mice by the P210*bcr/abl* gene of the Philadelphia chromosome. *Science* 1990, 247:824–830
8. DEININGER MW, VIEIRA S, MENDIOLA R, SCHULTHEIS B, GOLDMAN JM, MELO JV. BCR-ABL tyrosine kinase activity regulates the expression of multiple genes implicated in the pathogenesis of chronic myeloid leukemia. *Cancer Res* 2000, 60:2049–2055
9. YAMANASHI Y, BALTIMORE D. Identification of the Abl- and rasGAP-associated 62 kDa protein as a docking protein Dok. *Cell* 1997, 88:205–211
10. STRIFE A, LAMBECK C, WISNIEWSKI D, WACHTER M, GULATI SC, CLARKSON BD. Discordant maturation as the primary biologic effect in chronic myelogenous leukemia. *Cancer Res* 1988, 48:1035–1041 [Erratum, *Cancer Res* 1988, 48:3298]
11. VIGNERI P, WANG JY. Induction of apoptosis in chronic myelogenous leukemia cells through nuclear entrapment of BCR-ABL tyrosine kinase. *Nat Med* 2001, 7:228–234
12. SAVAGE DG, SZYDLO RM, GOLDMAN JM. Clinical features at diagnosis in 430 patients with chronic myeloid leukemia seen at a referral center over a 16-year period. *Br J Haematol* 1997, 96:111–116
13. COPELAN EA, McGUIRE EA. The biology and treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. *Blood* 1995, 85:1151–1168
14. LANEUVILLE P, SUN G, TIMM M, VEKEMANS M. Clonal evolution in a myeloid cell line transformed to interleukin-3 independent growth by retroviral transduction and expression of p210*bcr/abl*. *Blood* 1992, 80:1788–1797
15. JOENSUU H, PROBERTS PJ, SARLOMO-RIKALA M, ANDERSSON LC, TERVAHARTIALA P, TUVESON B ET AL. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med* 2001, 344:1052–1056
16. 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
17. GOLDMAN JM, MELO JV. Targeting the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2001, 344:1084–1086
18. SAWYERS CL, DRUKER B. Tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia. *Cancer J Sci Am* 1999, 5:63–69
19. HOLYOAKE DT. Recent advances in the molecular and cellular biology of chronic myeloid leukemia: lessons to be learned from the laboratory. *Br J Haematol* 2001, 113:11–23
20. BUCHDUNGER E, CIOFFI CL, LAW N, STOVER D, OHNO-JONES S, DRUKER BJ ET AL. Abl-protein tyrosine kinase inhibitor STI571 inhibits *in vitro* signal transduction mediated by c-kit and platelet-derived growth factor receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 2000, 295:139–145
21. HEINRICH MC, GRIFFITH DJ, DRUKER BJ, WAIT CL, OTT KA, ZIGLER AJ. Inhibition of c-kit receptor tyrosine kinase activity by STI571, a selective tyrosine kinase inhibitor. *Blood* 2000, 96:925–932
22. KILIC T, ALBERTA JA, ZDUNEK PR, ACAR M, IANNARELLI P, O'REILLY T ET AL. Intracranial inhibition of platelet-derived growth factor-mediated glioblastoma cell growth by an orally active kinase inhibitor of the 2-phenylaminopyrimidine class. *Cancer Res* 2000, 60:5143–5150
23. MIETTINEN M, SARLOMO-RIKALA M, LASOTA J. Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their biology. *Hum Pathol* 1999, 30:1213–1220
24. MIETTINEN M, MONIHAN JM, SARLOMO-RIKALA M, KOVATICH AJ, CARR NJ, EMORY TS ET AL. Gastrointestinal stromal tumors/smooth muscle tumors (GISTs) primary in the omentum and mesentery: clinicopathologic and immunohistochemical study of 26 cases. *Am J Surg Pathol* 1999, 23:1109–1118
25. HEHLMANN R, HEIMPEL H, HASFORD J, KOLB HJ, PRALLE H, HOSSFELD DK ET AL. Randomized comparison of busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia: prolongation of survival by hydroxyurea. *Blood* 1993, 82:398–407
26. TALPAZ M, McCREIDIE KB, MAVLIGIT GM, GUTTERMAN JU. Leukocyte interferon-induced myeloid cytoreduction in chronic myelogenous leukemia. *Blood* 1983, 62:689–692
27. TALPAZ M. Interferon-alfa-based treatment of chronic myeloid leukemia and implications of signal transduction inhibition. *Semin Hematol* 2001, 38(Suppl 8):22–27
28. GUILHOT F, CHANSTANG C, MICHALLET M, GUERCI A, HAROUSSEAU JL, MALOISEL F ET AL. Interferon alfa-2b combined with cytarabine versus interferon alone in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 1997, 337:223–229
29. GRATWOHL A, HERMANS J, GOLDMAN JM, ARCESE W, CARRERAS E, DEVERGIE A ET AL. Risk assessment for patients with chronic myeloid leukemia before allogeneic blood or marrow transplantation. *Lancet* 1998, 352:1087–1092

30. SZYDLO R, GOLDMAN JM, KLEIN JP, GALE RP, ASH RC, BACH FH ET AL. Results of allogeneic bone marrow transplants for leukemia using donors other than HLA-identical siblings. *J Clin Oncol* 1997, 15:1767–1777
31. HANSEN JA, GOOLEY TA, MARTIN PJ, APPELBAUM F, CHAUNCEY TR, CLIFT RA ET AL. Bone marrow transplants from unrelated donors for patients with chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1998, 338:962–968
32. SAVAGE DG, GOLDMAN JM. Chronic myelogenous leukemia. In: Armitage JO, Antman KH (eds) *High dose therapy: pharmacology, hematopoietins, stem cells*. Williams & Wilkins, Baltimore, 1999:705–731
33. JANOSSY G, WOODRUFF RK, PIPPARD JM, PRENTICE G, HOFFBRAND AV, PAXTON A ET AL. Relation of “lymphoid” phenotype and response to chemotherapy incorporating vincristine-prednisolone in the acute phase of Ph1 positive leukemia. *Cancer* 1979, 43:426–434
34. SACCHI S, KANTARJIAN HM, O'BRIEN S, CORTES J, RIOS MB, GILES FJ ET AL. Chronic myelogenous leukemia in non-lymphoid blastic phase: analysis of the results of first salvage therapy with three different treatment approaches for 162 patients. *Cancer* 1999, 86:2632–2641
35. GOLDMAN JM, DRUKER BJ. Chronic myeloid leukemia: current treatment options. *Blood* 2001, 98:2039–2042
36. APPERLEY JF, GARDEMBAS M, MELO JV, RUSSELL-JONES R, BAIN BJ, BAXTER EJ ET AL. Response to imatinib mesylate in patients with chronic myeloproliferative diseases with rearrangements of the platelet-derived growth factor receptor beta. *N Engl J Med* 2002, 347:481–487
37. DRUKER BJ, TAMURA S, BUCHDUNGER E, OHNO S, SEGAL GM, FANNING S ET AL. Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-abl positive cells. *Nat Med* 1996, 2:561–566
38. BERAN M, CAO X, ESTROV Z, JEHA S, JIN G, O'BRIEN S ET AL. Selective inhibition of cell proliferation and BCR-ABL phosphorylation in acute lymphoblastic leukemia cells expressing Mr 190,000 BCR-ABL protein by a tyrosine kinase inhibitor (CGP-57148). *Clin Cancer Res* 1998, 4:1661–1672
39. CARROLL M, OHNO-JONES S, TAMURA S, BUCHDUNGER E, ZIMMERMANN J, LYDON NB ET AL. CGP 57148, a tyrosine kinase inhibitor, inhibits the growth of cells expressing BCR-ABL, TEL-ABL, and TEL-PDGFR fusion proteins. *Blood* 1997, 90:4947–4952
40. BUCHDUNGER E, ZIMMERMANN J, METT H, MEYER T, MULLER M, DRUKER BJ ET AL. Inhibition of the Abl protein-tyrosine kinase *in vitro* and *in vivo* by a 2-phenylaminopyrimidine derivative. *Cancer Res* 1996, 56:100–104
41. LE COUTRE P, MOLOGNI L, CLERIS L, MARCHESI E, BUCHDUNGER E, GIARDINI R ET AL. *In vivo* eradication of human BCR/ABL-positive leukemia cells with an ABL kinase inhibitor. *J Natl Cancer Inst* 1999, 91:163–168
42. DRUKER BJ, TALPAZ M, RESTA DJ, PENG B, BUCHDUNGER E, FORD JM ET AL. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2001, 344:1031–1037
43. DRUKER BJ, SAWYERS CL, KANTARJIAN H, RESTA DJ, REESE SF, FORD JM ET AL. Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. *N Engl J Med* 2001, 344:1038–1042 [Erratum, *N Engl J Med* 2001, 345:232]
44. KANTARJIAN H, SAWYERS C, HOCHHAUS A, GUILHOT F, SCHIFFER C, GAMBACORTI-PASSERINI C ET AL. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 2002, 346:645–652
45. TALPAZ M, SILVER RT, DRUKER BJ, GOLDMAN JM, GAMBACORTI-PASSERINI C, GUILHOT F 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, 99:1928–1937
46. SAWYERS CL, HOCHHAUS A, FELDMAN E, GOLDMAN JM, MILLER CB, OTTMANN OG ET AL. Imatinib induces hematologic and cytogenetic responses in patients with chronic myeloid leukemia in myeloid blast crisis: results of a phase II study. *Blood* 2002, 99:3530–3539
47. OTTMANN OG, DRUKER BJ, SAWYERS CL, GOLDMAN JM, REIFFERS J, SILVER RT ET AL. A phase II study of imatinib mesylate (Gleevec) in patients with relapsed or refractory Philadelphia chromosome positive acute lymphoid leukemias. *Blood* 2002, 100:1965–1971
48. DRUKER BJ, FOR THE IRIS (INTERNATIONAL RANDOMIZED IFN VS ST1571) STUDY GROUP. ST1571 (Gleevec/Glivec, imatinib) versus interferon (IFN) + cytarabine as initial therapy for patients with CML: results of a randomized study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002, 21:1a
49. O'BRIEN S, GUILHOT F, LARSON R, 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, 348:994–1004
50. 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, 101:97–100
51. HOCHHAUS A, REITER A, SAUSSELE S, REICHERT A, EMIG M, KAEUDA J ET AL. Molecular heterogeneity in complete cytogenetic responders after interferon-alfa therapy for chronic myelogenous leukemia: low levels of minimal residual disease are associated with continuing remission. *Blood* 2000, 95:62–66
52. THIESING JT, OHNO-JONES S, KOLIBABA KS, DRUKER PJ. Effects of an ABL tyrosine kinase inhibitor in conjunction with other antileukemic agents against BCR-ABL positive cells. *Blood* 2000, 96:3195–3199
53. O'BRIEN SG, VALLANCE SE, CRADDOCK C, HOLYOAKE TL, GOLDMAN JM, THE UK PISCES GROUP. PEGIntron and ST1571 combination evaluation study (PISCES) in chronic phase chronic myeloid leukemia. *Blood* 2001, 98:846a (Abstract)

54. KANTARJIAN H, JORGE C, O'BRIEN S. High rates of early major and complete cytogenetic responses with imatinib mesylate therapy given at 400 mg or 800 mg orally daily in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Proc Soc Clin Oncol* 2002, 21:261a
55. O'BRIEN SG, DRUKER BJ. Current status of trials of imatinib mesylate (STI571, Gleevec), alone and in combination in chronic myelogenous leukemia. American Society of Hematology, Education Program Book. Philadelphia, Pennsylvania, 2002:111–119
56. PEGGS K, MACKINNON S. Imatinib mesylate—the new gold standard for treatment of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003, 348:1048–1050
57. SAVAGE DG, ANTMAN KH. Imatinib mesylate—a new oral targeted therapy. *N Engl J Med* 2002, 346:683–693
58. VAN OOSTEROM AT, JUDSON I, VERWEIJ J. Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumors: a phase I study. *Lancet* 2001, 358:1421–1423
59. MARIN D, MARKTEL S, BUA M, ARMSTRONG L, GOLDMAN JM, APPERLEY JF ET AL. The use of imatinib (STI571) in chronic myeloid leukemia: some practical considerations. *Haematologica* 2002, 87:979–988

Corresponding author:

V. Garypidou, 9 N. Telloglou street, GR-546 36 Thessaloniki, Greece

.....