

Kombinace imatinibu s anagrelidem v léčbě blastického zvratu chronické myeloidní leukemie

J. Voglová¹, V. Maisnar¹, M. Beránek², L. Chrobák¹

¹ Oddělení klinické hematologie II. interní kliniky Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Jaroslav Malý, CSc.

² Ústav klinické biochemie a diagnostiky Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc.

Souhrn: Chronická myeloidní leukemie (CML) ve stadiu blastického zvratu (BZ) je rezistentní na chemoterapii a většina nemocných léčených cytostatiky do 6 měsíců umírá. Inhibitor Bcr-Abl tyrozinkinázy imatinib mesylát způsobil dramatické zlepšení prognózy nemocných v chronické fázi CML. Imatinib je účinný i v BZ, ale převratnou změnu prognózy v BZ nepřinesl. Výrazná trombocytémie patří do obrazu CML, vyskytuje se na začátku nebo v průběhu onemocnění asi u čtvrtiny nemocných. Krvácivé a trombotické komplikace související s trombocytemií mohou být závažné. Anagrelid selektivně snižuje počet cirkulujících destiček a používá se v léčbě trombocytémie u chronických myeloproliferativních chorob. Účinnost a bezpečnost kombinace imatinibu s anagrelidem byla popsána v chronické a akcelerované fázi CML. Zprávu o použití této kombinace v blastickém zvratu CML jsme nenalezli. Průběh onemocnění 51letého muže s Ph⁺ chronickou myeloidní leukemií diagnostikovanou ve stadiu BZ jsme sledovali 4 roky. Imatinib mesylát byl nasazen v dávce 600 mg denně p.o. po selhání úvodní chemoterapie. Nemocný byl léčen imatinibem celkem 45 měsíců, z toho 14,5 měsíce v kombinaci s anagrelidem. Imatinib navodil částečnou hematologickou remisi v délce 33 měsíců bez cytogenetické odpovědi. Trombocytémie jako projev rezistence na imatinib byla úspěšně korigována anagrelidem v dávce 0,5–1 mg denně p.o. Neobjevily se krvácivé ani trombotické komplikace. Kombinaci imatinibu s anagrelidem nemocný dobře toleroval a dlouhodobé přežití mu dalo šanci na léčbu inhibitorem tyrozinkinázy další generace (dasatinib).

Klíčová slova: chronická myeloidní leukemie – blastický zvrát – imatinib – anagrelid – léčba – trombocytémie

Combination of imatinib and anagrelide in treatment of chronic myeloid leukemia in blastic phase

Summary: Chronic myeloid leukemia in blast phase (BP) is resistant to chemotherapy and majority of patients die within 6 months. Inhibitor Bcr-Abl tyrosine kinase imatinib mesylate dramatically improved outcome of patients in chronic phase (CP) and is also effective in BP of CML. The prognosis of patients treated with imatinib in BP is worse than in CP. High platelet counts are often observed at diagnosis or in the subsequent course of the CML in about 25 % of patients. Thrombohemorrhagic complications associated with the thrombocytosis may be serious. Anagrelide selectively reduces circulating platelets and is used in treatment of thrombocytosis in chronic myeloproliferative disorders. Efficacy and safety of combination imatinib mesylate with anagrelide was demonstrated in chronic and accelerated phase of CML. No study about the use of imatinib with anagrelide in BP has been found. 51-year-old white man with CML presented in blast phase was followed for 4 years. Imatinib mesylate in dose of 600 mg p.o. qd. was administered after the failure of initial chemotherapy. The patient was treated with imatinib for 45 months, 14.5 months in combination with anagrelide. Partial hematologic response in duration of 33 months was induced by imatinib, cytogenetic response was not reached. Imatinib-resistant thrombocytosis was controlled with anagrelide in dose of 0.5–1 mg p.o. qd. No thrombohemorrhagic complications were observed. The patient tolerated the combination of imatinib and anagrelide well and long-term survival gave him the chance of treatment with the new tyrosin kinase inhibitor (dasatinib).

Key words: chronic myeloid leukemia – blast phase – imatinib – anagrelide – therapy – thrombocytosis

Úvod

Imatinib mesylát (Glivec®) selektivně inaktivuje proteiny ze skupiny tyrozinkináz včetně fúzního proteinu Bcr-Abl a ruší následné děje vedoucí k maligní transformaci buňky a roz-

voji Ph⁺ chronické myeloidní leukemie (CML). Imatinib se stal standardní součástí léčby chronické myeloidní leukemie a způsobil převratnou změnu prognózy nemocných s CML [1]. Výsledky zatím největší a nejdéle

trvající studie v časně chronické fázi Ph⁺ CML (studie IRIS) potvrzují, že imatinib v první linii léčby umožní dosažení kompletní hematologické odpovědi u 98 % nemocných a kompletní cytogenetické odpovědi u 86 %

pacientů. Ve studii IRIS přežívá 93 % nemocných 54 měsíců bez známek přechodu do fáze akcelerace nebo blastického zvratu [2].

Blastický zvrát (BZ) se zpravidla objevuje v konečné fázi CML. Bez předchozí chronické fáze a bez fáze akcelerace se popisuje až u jedné třetiny nemocných [3]. CML ve fázi BZ je rezistentní na interferon i chemoterapii a většina nemocných umírá do 3–6 měsíců od stanovení diagnózy BZ [4]. V BZ CML jsou i výsledky léčby imatinibem podstatně horší než v chronické fázi.

Trombocytemie patří do obrazu CML. Vyskytuje se na začátku nebo v průběhu choroby [5]. Hodnoty destiček nad $1\,000 \times 10^9/l$ byly popsány u 26 % ze 111 nemocných s CML [6]. Krvácivé a trombotické komplikace související s trombocytemií se objevují u chronické myeloidní leukemie méně často než u ostatních chronických myeloproliferativních chorob, ale mohou být závažné a život ohrožující. Proto se doporučuje počet destiček redukovat. Anagrelid potlačuje proliferaci a diferenciaci megakaryocytů, snižuje jejich počet a ploidii a selektivně redukuje počet cirkulujících destiček. V současné době má své přesné učené místo ve schématu léčby trombocytemie u chronických myeloproliferativních chorob [7].

Účinnost a bezpečnost současné léčby imatinibem a anagrelidem byla ověřena v chronické a akcelerované fázi CML [8]. Zprávu o použití této kombinace v blastickém zvratu CML jsme v literatuře nenalezli.

Popis případu

U 51letého muže byla 16. 1. 2002 na základě periferního krevního obrazu (leukocyty $83 \times 10^9/l$, hemoglobin 115 g/l, trombocyty $359 \times 10^9/l$, diferenciální rozpočet: tyč 4 %, segmenty 15 %, eosinofily 3 %, basofily 3 %, lymfocyty 5 %, metamyelocyty 2 %, myelocyty 6 %, blasty 62 %, normoblasty 8/100), imunofenotypizace a cytoge-

netického vyšetření stanovena diagnóza myeloblastického zvratu Ph⁺ chronické myeloidní leukemie. Kromě typické translokace t(9;22)(q34;q11) přítomné ve všech hodnocených mitózách byla v 60 % mitóz nalezena přídatná translokace t(2;7)(q14;q35). Molekulárně biologické vyšetření pomocí RT-PCR potvrdilo přítomnost transkriptu fúzního genu Bcr-Abl, typ b3a2, kvantitativní stanovení transkriptu v době diagnózy nebylo provedeno. Slezina přesahovala střední čáru o 5 cm a dolní okraj byl hmatný 5 cm pod pupkem. Histologie kostní dřeně potvrdila BZ CML a prokázala výrazné zmnožení retikulární sítě.

Indukční chemoterapii (daunorubicin 30 mg/m² 1., 3. a 5. den a cytosinarabinosid kontinuálně 100 mg/m² 1.–7. den) nebylo remise dosaženo, proto byla 20. 2. 2002 zahájena léčba imatinibem (Glivec[®], Novartis) v dávce 600 mg denně p.o. Po 5 týdnech léčby se výrazně zmenšila slezina (palpačně +1 cm pod žeberní oblouk), upravil se počet destiček, vymizely blasty a nezralé granulocyty z obvodové krve.

Po 3 měsících léčby zcela ustoupila splenomegalie, ve dřeni klesl počet blastů na 7,6 % a periferní krevní obraz splňoval kritéria pro kompletní hematologickou odpověď. Cytogenetické odpovědi dosaženo nebylo, v karyotypu přetrvávala i přídatná translokace t(2;7)(q14;q35). V souladu s těmito nálezy jsme v obvodové krvi prokázali transkript fúzního genu Bcr-Abl (0,9 %). Pro vyšetření byla použita relativní kvantifikace transkriptu vůči expresi genu G6PDH metodou real-time PCR [9]. Na základě výše uvedeného jsme odpověď po 3 měsících léčby imatinibem hodnotili jako parciální hematologickou remisi (obraz chronické fáze CML). Doporučili jsme alogenní transplantaci krvetvorných buněk. Nemocný neměl v rodině vhodného dárce a transplantaci od nepříbuzného dárce odmítl.

Léčba imatinibem byla několikrát přerušena pro těžkou neutropenií dosahující až 4. stupně toxicity dle WHO. Závažné infekční komplikace jsme nepozorovali. Denní dávku imatinibu jsme upravovali podle aktuálních hodnot krevního obrazu, pohybovala se v rozmezí 200–600 mg denně. V obvodové krvi se střídal obraz kompletní hematologické remise s obrazem chronické fáze CML. Nemocný žil kvalitním životem, dobrá kondice (performance status dle WHO 0–1) mu umožňovala v době, kdy neměl těžkou neutropenií, vykonávat jeho profesi.

V březnu roku 2004 začal stoupat počet destiček i při nepřerušované léčbě imatinibem v dávce 600 mg denně a v srpnu roku 2004 byla zjištěna hodnota destiček $1\,110 \times 10^9/l$. Současná leukopenie s neutropenií neumožňovala zvýšit dávku imatinibu ani kombinaci imatinibu s cytostatikem. Inhibitory tyrozinkináz nové generace v té době nebyly dostupné. K redukci počtu destiček jsme tedy zvolili anagrelid (Thromboreductin[®], AOP Orphan Pharmaceuticals). Cílem kombinované léčby bylo udržet stabilizovanou chronickou fázi CML s počtem destiček pod $600 \times 10^9/l$ a zabránit tromboembolickým a krvácivým komplikacím hrozícím u myeloproliferace při vysokých počtech destiček. Po 4 týdnech léčby kombinací imatinibu v dávce 600 mg denně a anagrelidu 0,5–1 mg denně klesl počet destiček na $189 \times 10^9/l$. Cílovou hodnotu trombocytů se dařilo udržovat touto kombinací léků po dobu 8 měsíců až do dubna roku 2005, kdy se v obvodové krvi objevilo 15 % blastů a bylo třeba zvýšit dávku imatinibu na 800 mg denně (grafy 1 a 2).

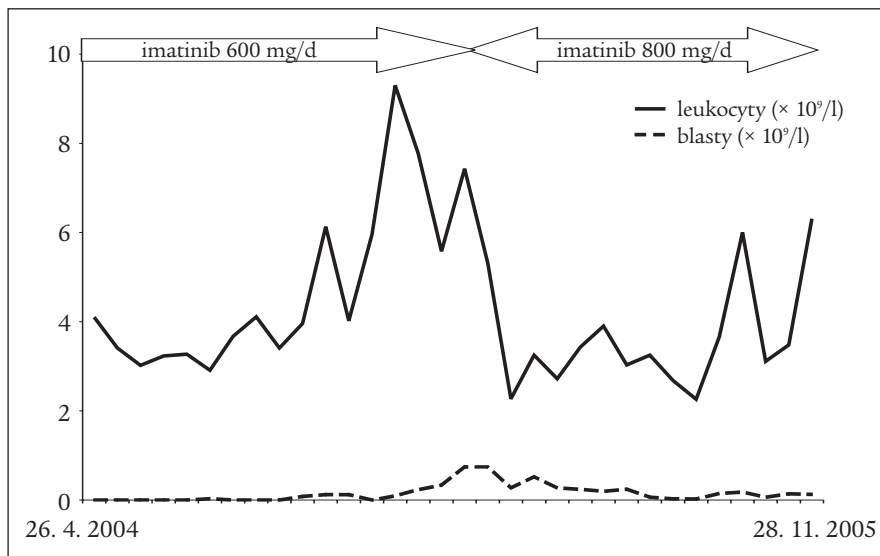
Pacient toleroval kombinaci imatinibu a anagrelidu velmi dobře, neměl krvácivé ani trombotické komplikace. Tělesná hmotnost se zvýšila z 60 na 68 kg, ale nepozorovali jsme otoky. Opakovaně se objevil průjem, který jsme zprvu považovali za nežá-

doucí účinek anagrelidu, a z tohoto důvodu jsme podávání anagrelidu krátkodobě přerušovali. Později nemocný snášel stejnou dávku anagrelidu bez obtíží. Nelze tedy vyloučit, že průjem mohl souviset i s dietní chybou. Po přerušení léčby anagrelidem hodnoty destiček rychle stoupaly, po jeho opětovném nasazení byla znovu v krátké době dosažena cílová hodnota destiček (graf 2). Jedinou vážnější komplikací během podávání kombinované léčby byla renální kolika. Po podání spazmolytika konkrement spontánně odešel.

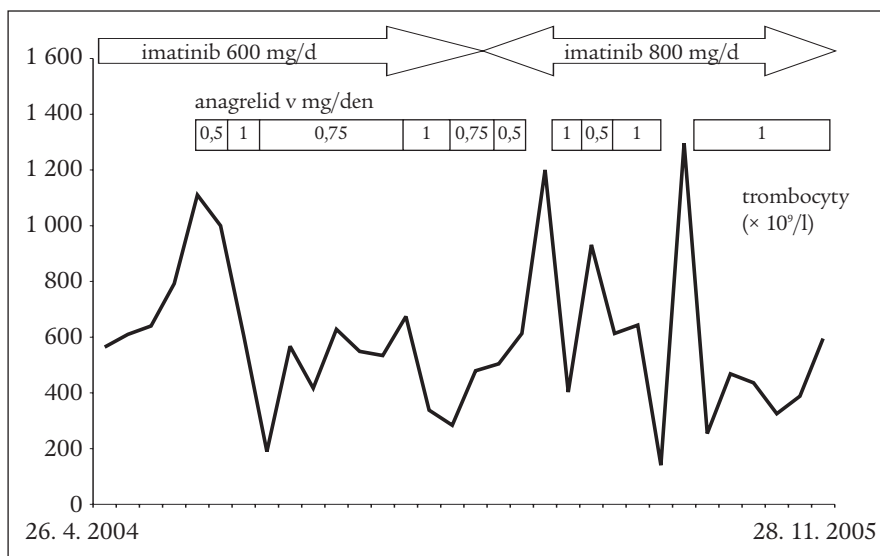
V prosinci roku 2005 byla terapie imatinibem ukončena. Důvodem ukončení léčby bylo zařazení nemocného do klinické studie s inhibitory tyrozinkinázy nové generace (dasatinib, Bristol-Myers-Squibb). Pacient byl léčen imatinibem celkem 45 měsíců, z toho 14,5 měsíce v kombinaci s anagrelidem. Částečná hematologická odpověď (obraz chronické fáze CML) trvala celkem 33 měsíců. V květnu roku 2006 nemocný žije více než 53 měsíců od stanovení diagnózy blastického zvratu CML.

Diskuse

Chronická myeloidní leukemie ve stadiu blastického zvratu (BZ) je rezistentní na chemoterapii a většina nemocných léčených cytostatiky do 6 měsíců umírá. Vážnou prognózu nemocných v BZ CML zásadně nezměnil ani imatinib. Ve fázi BZ CML imatinib navodí kompletní hematologickou remisi pouze u 30 % nemocných a kompletní cytogenetickou odpověď u 2 % nemocných [4]. Přesto jsou tyto výsledky lepší než při předchozích způsobech léčby BZ CML chemoterapií, kdy onemocnění končilo fatálně do 3–6 měsíců [10]. U 260 nemocných léčených v BZ CML imatinibem byl zjištěn medián přežití 6,9 měsíců, pravděpodobnost ročního přežití 32 % a 2letého přežití 18 % [4]. Po 4 letech léčby si zachovává citlivost na imatinib pouze 5 % nemocných s BZ CML [11]. Největ-



Graf 1. Změny hodnot leukocytů a blastů v závislosti na dávce imatinibu v době kombinované léčby blastického zvratu chronické myeloidní leukemie.



Graf 2. Změny hodnot trombocytů v závislosti na dávce anagrelidu v době kombinované léčby blastického zvratu chronické myeloidní leukemie.

ším přínosem imatinibu v BZ CML je možnost stabilizace choroby rezistentní na chemoterapii do doby, kdy je možno realizovat transplantaci krvetvorných buněk. V našem případě nemocný transplantaci sice odmítl, ale 4leté přežití ve velmi dobrém stavu mu umožnilo léčbu dasatinibem, inhibitory tyrozinkinázy nové generace, který několikanásobně účinněji inhibuje Bcr-Abl tyrozinkinázu a nevykazuje zkříženou rezistenci s imatinibem. Dasatinib se v sou-

časné době v České republice zkouší v klinických studiích.

Přesná frekvence trombotických a krvácivých komplikací v souvislosti s trombocytemií u CML není známa. Silver pozoroval u 28 z 38 nemocných v chronické fázi CML s trombocytemií rezistentní na hydroxyureu trombotické a u 10 krvácivé komplikace [12]. Weheimer pozoroval krvácivé komplikace u 20 % a trombotické v 6 % nemocných v chronické fázi CML [13]. Zpráv o použití ana-

grelidu v léčbě CML je málo. Trapp et al popsali úpravu výrazné trombocytémie rezistentní na léčbu hydroxyureou u 12 pacientů v chronické fázi CML po přidání anagrelidu [5]. U 3 z nich pozorovali nežádoucí účinky typické pro anagrelid: bolesti hlavy, tachykardii, palpitace a retenci tektin [5]. Silver potvrdil dobrou toleranci a účinnost anagrelidu v léčbě trombocytémie rezistentní na hydroxyureu u 114 nemocných s CML [12]. Sami jsme pozorovali u jedné nemocné v akceleroané fázi CML výrazný pokles trombocytů (z $1\,439 \times 10^9/l$ na $14 \times 10^9/l$) za 3 týdny při kombinaci hydroxyurey a anagrelidu. Tsimberidou et al hodnotili toxicitu současného podávání imatinibu v dávce 300–800 mg denně (medián 400 mg/d) a anagrelidu ve střední denní dávce 1,5 mg (0,5–4 mg/d) u 22 nemocných v chronické a akceleroané fázi CML a považují tuto kombinaci za účinnou, bezpečnou a dobře tolerovanou [8].

Závěr

Naše pozorování potvrzuje, že kombinace imatinibu a anagrelidu je v blastickém zvratu chronické myeloidní leukemie účinná a bezpečná. V případě nedostupnosti alogenní transplantace krvetvorných buněk může nemocným se zvýšeným rizikem trombotických a krvácivých

komplikací prodloužit nekomplikovaný průběh choroby a překlenout období potřebné ke zkoušení, registraci a kategorizaci inhibitorů tyrozinkináz nové generace.

Literatura

1. Anstrom KJ, Reed SD, Allen AS et al. Long-term survival estimates for imatinib versus interferon-alfa plus low-dose cytarabine for patients with newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Cancer* 2004; 101: 2584–2592.
2. Mauro MJ, Deininger MWN. Chronic myeloid leukemia in 2006: a perspective. *Haematologica/the hematology journal* 2006; 91: 151–158.
3. Faber E. Chronická myeloidní leukemie. *Leukemie*. Praha: Grada Publishing, 2002; 300–311.
4. Cohen MH, Johnson RJ, Pazdur R. U.S. Food and drug administration drug approval summary: Conversion of Imatinib mesylate (STI571; Gleevec) tablets from accelerated approval to full approval. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 12–19.
5. Trapp OM, Beykirch MK, Petrides PE. Anagrelide for treatment of patients with chronic myelogenous leukemia and a high platelet count. *Blood Cells Mol Dis* 1998; 24: 9–13.
6. Mason JE, DeVita VT, Canellos GP. Thrombocytosis in chronic granulocytic leukemia: incidence and clinical significance. *Blood* 1974; 44: 483–487.
7. Penka M, Schwarz J, Pytlík R et al. Doporučený postup diagnostiky a terapie esenciální trombocytémie a trombocytopenie provázející jiné myeloproliferativní choroby. *Vnitř Lék* 2005; 51: 741–751.
8. Tsimberidou AM, Colburn DE, Welch MA et al. Anagrelide and imatinib mesylate combination therapy in patients with chronic myeloproliferative disorders. *Cancer Chemother Pharmacol* 2003; 52: 229–234.
9. Beránek M, Voglová J, Žák P et al. Quantification of BCR-ABL transcripts by real-time PCR in leukemia samples. *Klin Biochem Metab* 2004; 12: 147–151.
10. Sacchi S, Kantarjian MH, O'Brien S et al. Chronic myelogenous leukemia in nonlymphoid blastic phase. Analysis of the results of first salvage therapy with three different treatment approaches for 162 patients. *Cancer* 1999; 86: 2632–2641.
11. Talpaz M. Advanced course on leukemia. 26.–28. 10. 2005, Houston, Texas, ústní sdělení.
12. Silver RT. Anagrelide is effective in treating patients with hydroxyurea-resistant thrombocytosis in patients with chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2005; 19: 39–43.
13. Wehmeier A, Daum I, Jamin H et al. Incidence and clinical risk factors for bleeding and thrombotic complications in myeloproliferative disorders. A retrospective analysis of 260 patients. *Ann hematol* 1991; 63: 101–106.

MUDr. Jaroslava Voglová
www.fnhk.cz
e-mail: voglova@fnhk.cz

Doručeno do redakce: 7. 3. 2006
Přijato po recenzi: 7. 6. 2006

www.praktickagyneekologie.cz