

# »Targeted therapy« med imatinib har reformeret behandlingen af kronisk myeloid leukæmi

Johan Lanng Nielsen

Kronisk myeloid leukæmi (CML) var den første leukæmi-type, som blev erkendt som en enhed. Som et epokegørende fund ved CML blev Philadelphiakromosomet identificeret i 1960. Efterfølgende har man klarlagt BCR-ABL-fusionsgenet og dets korresponderende protein, som spiller en afgørende rolle for sygdommens udvikling. Det sygdomsfremkaldende gen koder for et 210 kd-protein med en dereguleret tyrosinkinaseaktivitet, som forårsager abnorm celledeling, hindring af apoptos og en øget proliferation af de maligne celler.

På den baggrund har der været rettet en målrettet indsats for at udvikle lægemidler, som kunne forhindre BCR-ABL-genets funktion. Blandt de mange muligheder er STI571, nu imatinib, blevet undersøgt i cellekulturer. Herved er der dokumenteret en selektiv og betydelig effekt i hæmning af tyrosinkinase og i fosforyleringen af substrater, som er involveret i reguleringen af celledelingen.

Fase I og fase II kliniske studier med patienter med interferonresistent sygdom i kronisk fase eller patienter i blastkrise har vist behandlingsresultater, som langt oversteg, hvad man med andre behandlinger har formået [1]. Imatinibbehandlingen var samtidig bemærkelsesværdig fri for alvorlige bivirkninger. Det har derfor været ventet med interesse, om imatinib også ville være konventionel behandling overlegen ved nydiagnosticeret CML. I IRIS-studiet har man undersøgt dette spørgsmål, idet imatinib blev sammenlignet med den hidtil mest effektive behandling, nemlig interferon kombineret med lavdosis cytosin-arabinocid [2]. I studiet blev der inkluderet 1.106 patienter over en periode på syv måneder. Opfølgningstiden var 18 måneder. Komplet hæmatologisk remission blev opnået hos 95% i imatinibgruppen og hos 56% i kontrolgruppen. Komplet cytogenetisk respons blev opnået hos 74% versus 8,5%. I imatinibgruppen progredierede 1,5% til accelereret fase eller blastkrise, mens 6,9% progredierede i kontrolgruppen. Den estimerede overlevelse var 97% i imatinibgruppen og 95% i kontrolgruppen efter 18 måneder.

Vurderingen er foretaget efter *intension-to-treat*-princippet.

Undersøgelsen har vist, at hovedparten af de behandlede patienter opnår et komplet cytogenetisk respons i modsætning til få patienter i kontrolgruppen. Der er en signifikant nedsættelse af antallet af patienter, hvis sygdom progredierer under behandlingen. Endelig viste undersøgelsen, at bivirkninger helt overvejende forekom i kontrolgruppen, og at 58% af patienterne i kontrolgruppen skiftede til imatinibbehandling, mens kun 2% i imatinibgruppen skiftede behandling.

Imatinib er nu registreret som førstelinjebehandling til

kronisk myeloid leukæmi. Om denne behandling vil kurere patienter på længere sigt, er uafklaret. Der foreligger endnu kun fire års klinisk erfaring. Afgørende vil det formentlig være, hvis behandlingen medfører et komplet molekylært biologisk respons, og den Philadelphiapositive klon erstattes af en normal hæmatologisk klon.

RT-Q-PCR-undersøgelse af BCR-ABL-transkript er nu introduceret og kan anvendes til monitorering af patienter med CML i imatinibbehandling. Med indførelse af et nyt behandlingsprincip er det vigtigt, at patienterne observeres nøje for udvikling af kendte og især ukendte bivirkninger. Til belysning heraf er der netop beskrevet to tilfælde med hjerneødem under imatinibbehandling [3].

Tilbage står også det vigtige, men åbne spørgsmål, om placeringen af allogen knoglemarvstransplantation, som hidtil har været eneste kurative behandlingsmulighed. Denne behandling er ledsaget af varierende grad af morbiditet og letalitet.

Århus Universitetshospital, Århus Amtssygehus, Hæmatologisk Afdeling B.

## Litteratur

1. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2001;344:1031-7.
2. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA 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.
3. Ebnöther M, Stentoft J, Ford J et al. Cerebral oedema as a possible complication of treatment with imatinib. *Lancet* 2002;359:1751-2.