

## บทความพินิจวิชา

### New Agent for Leukemia Therapy : STI 571

#### อภิชาต ลีละลิต

หน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า



STI 571 หรือ imatinib mesylate เป็น phenylaminopyrimidine compound derivative ซึ่งพัฒนาโดย Novartis STI 571 ออกฤทธิ์ยับยั้ง protein tyrosine kinase ซึ่งมีผลต่อ growth pathways ของเซลล์มะเร็ง<sup>1</sup>

#### ประวัติ<sup>2</sup>

ประมาณ ค.ศ. 1990 Drs. Lydon, Zimmermann และ นักวิทยาศาสตร์ของ Ciba-Geigy ในสวิทเซอร์แลนด์ ได้สังเคราะห์ chemical compounds ประมาณ 100 ชนิด เพื่อจะใช้เป็น protein kinase C inhibitor ต่อมาพบว่า มี 1 ชนิด ได้แก่ CGP 57148B ซึ่งต่อมาคือ STI 571 มีฤทธิ์ยับยั้ง bcr-abl tyrosine kinase ที่พบในโรค CML (chronic myeloid leukemia) จาก การศึกษา preclinic พบว่า STI 571 มีประสิทธิภาพสูงสุดในการยับยั้ง tyrosine kinase activity ของ abl, stem-cell factor receptor, c-kit และ platelet derived growth factor receptor (PDGFR) ในขณะที่ผลต่อ tyrosine kinases ชนิดอื่น มีน้อย STI 571 ยับยั้งการเจริญเติบโตของ CML cell lines และ clonogenic cells จากผู้ป่วย CML แต่ไม่มีผลต่อ control cells

การศึกษาทาง clinic ได้เริ่มตั้งแต่ ค.ศ. 1998 โดย Druker และคณะ ศึกษาผู้ป่วย CML 83 รายในระยะ chronic<sup>3</sup> และ 58 ราย ในระยะ blastic crisis หรือ Philadelphia-chromosome positive acute lymphoblastic leukemia (ALL)<sup>4</sup> พบว่าผลการศึกษาเป็น

ที่น่าพอใจ จึงได้เปลี่ยนชื่อยาเป็น STI 571 (STI ย่อมาจาก signal transduction inhibitor) โดยยานี้ทำให้ผู้ป่วย CML ระยะ chronic มี clinical, hematologic และ cytogenetic remission ได้

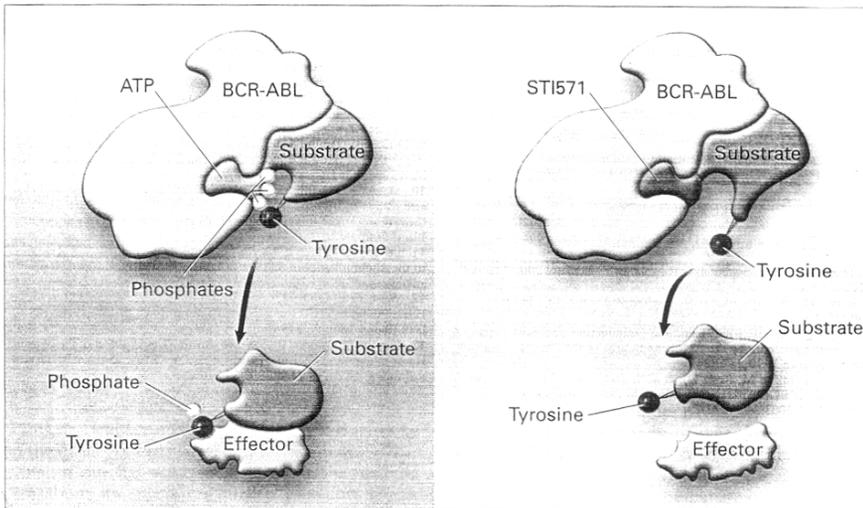
STI 571 ได้รับการยอมรับโดย FDA ในสหรัฐอเมริกา เมื่อ 10 พฤษภาคม 2544 เพื่อใช้รักษา CML ทั้ง 3 ระยะ<sup>5</sup> ในประเทศไทย คณะกรรมการอาหารและยา ได้อนุมัติให้ใช้ในการรักษา CML เมื่อตุลาคม 2544 หลังจากที่ได้มีการศึกษาผลของ STI 571 ในผู้ป่วย CML ของประเทศไทยประมาณ 40 ราย โดย ศาสตราจารย์ แพทย์หญิงแสงสุรีย์ จูทา และคณะ พบว่าได้ผลดีมาก โดยเฉพาะในระยะ chronic (personal communication)

#### Tyrosine kinase (TK)<sup>6</sup>

เป็นเอนไซม์ ซึ่งมีบทบาทมากใน signal transduction โดยควบคุม cellular proliferation, differentiation และ apoptosis activity ของ TK จะถูกควบคุมอย่างดีในเซลล์ปกติ ส่วน bcr-abl ซึ่งเป็น TK ที่ผิดปกติ พบว่าเป็นสาเหตุของ CML

#### กลไกการออกฤทธิ์ของ STI 571<sup>7</sup>

bcr-abl tyrosine kinase จะมี ATP 1 โมเลกุลอยู่ใน pocket โดย bcr-abl TK จะทำหน้าที่เติม phosphate ให้กับ substrate บน tyrosine residue (phosphorylation) หลังจากนั้น substrate จะสามารถทำปฏิกิริยากับ downstream effector molecules อื่นๆ



รูปที่ 1 แสดงการออกฤทธิ์ของ STI 571 (ขวา) เปรียบเทียบกับ phosphorylation (ซ้าย)<sup>2</sup>

ต่อไป STI 571 ออกฤทธิ์โดยเข้าไปอยู่ใน kinase pocket แทนที่ ATP ทำให้ไม่เกิด phosphorylation ของ substrate ผลคือไม่สามารถทำปฏิกิริยากับ effector ได้ ดังรูปที่ 1

STI 571 นอกจากยับยั้ง bcr-abl TK ซึ่งเป็นสาเหตุของ CML แล้ว ยังสามารถยับยั้ง TK ชนิดอื่นๆ ดังนี้

1. abl TK เป็น TK ที่พบในภาวะปกติ เกิดจากยีนบน chromosome 9 ซึ่งถือเป็น housekeeping gene ชนิดหนึ่ง abl TK ไม่มีความสำคัญใน normal signaling pathway
2. c-kit TK เป็น TK ที่สำคัญในการเติบโตของ gastrointestinal stromal tumor
3. PDGFR (platelet-derived growth factor receptor) TK ซึ่งสำคัญในการเกิดมะเร็งสมอง ต่อมลูกหมาก มะเร็งปอด และ sarcomas

#### Pharmacokinetics<sup>9</sup>

หลังรับประทานยา ซึ่งอยู่ในรูปแคปซูล พบว่า mean absolute bioavailability ประมาณ 98% เมื่อรับประทานยาหลังอาหารที่เป็น high fat การดูดซึมยาลดลงเล็กน้อย (11% decrease in Cmax และ tmax นานขึ้น 1.5 ชั่วโมง) AUC ลดลงเล็กน้อย (7.4%) เมื่อ

เทียบกับรับประทานยา ก่อนอาหาร

ยาจะจับกับ plasma protein ประมาณ 95% โดยส่วนใหญ่จะจับกับ albumin และ alpha-acid glycoprotein

81% ของยาจะถูกขับออกจากร่างกายภายใน 7 วัน ทางอุจจาระ 68% ของยา และทางปัสสาวะ 13% 25% ของยาจะถูกขับออกมาในรูปแบบเดิม ส่วนที่เหลือจะขับออกในรูปแบบ metabolite ซึ่งได้แก่ N-demethylated piperazine derivative ซึ่งยังมีฤทธิ์เหมือนยา STI 571 plasma AUC สำหรับ metabolite มีเพียง 16% ของ AUC ของ STI 571

หลังรับประทานยา จะมี T1/2 ประมาณ 18 ชั่วโมง ดังนั้นการรับประทานยารวันละครั้งจึงเพียงพอ mean AUC ของยาจะเพิ่มขึ้นตามขนาดยาในช่วง 25-1,000 มก. เป็นแบบ linear

จากการศึกษาของ population pharmacokinetic analysis พบว่า อายุมีผลน้อยมากต่อ volume of distribution โดยในคนอายุมากกว่า 65 ปี volume of distribution จะเพิ่มขึ้น 12% ซึ่งไม่มีความสำคัญทางคลินิก ผลของน้ำหนักตัวต่อการ clearance ของยา ในผู้ป่วยน้ำหนัก 50 กก. มี mean clearance 8.5 ลิตร/

ชั่วโมง ผู้ป่วยหนัก 100 กก. จะเพิ่มขึ้นเป็น 11.8 ลิตร/ชั่วโมง ความแตกต่างไม่มากพอที่จะต้องมีการปรับยาตามน้ำหนักตัว นอกจากนั้นเพศ ยังไม่มีผลต่อ kinetics ของยา

### Drug interactions

ยาที่ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ plasma concentration ของ STI 571 ได้แก่ยาที่มีผลยับยั้ง cytochrome P450 isoenzyme CYP 3A4 ทำให้มีการลดลงของ metabolism ของ STI 571 ตัวอย่างเช่นยา ketoconazole (ซึ่งเป็น CYP 3A4 inhibitor) ถ้าให้ single dose ร่วมกับ STI 571 จะทำให้ mean Cmax และ AUC ของ STI 571 เพิ่มขึ้น 26% และ 40% ตามลำดับ

ยาที่เป็น inducers ของ CYP 3A4 เช่น dexamethasone จะทำให้ metabolism ของยาเพิ่มขึ้น ผลคือระดับยา STI 571 ลดลง

STI 571 ยังทำให้ mean Cmax และ AUC ของยา simvastatin (ซึ่งเป็น CYP 3A4 substrate) เพิ่มขึ้น 2 และ 3.5 เท่าตามลำดับ ซึ่งบ่งชี้ว่า STI 571 สามารถยับยั้ง CYP 3A4 ดังนั้นจึงต้องระวังเมื่อให้ ยา STI 571 ร่วมกับยาซึ่งเป็น CYP 3A4 substrate ที่มี therapeutic window แคบ ผู้ป่วยไม่ควรซื้อยามารับประทานเอง โดยเฉพาะยาที่มี paracetamol เป็นส่วนประกอบ

In vitro STI 571 ยับยั้ง cytochrome P450 isoenzyme CYP 2D6 ที่ความเข้มข้นใกล้เคียงกับผลยับยั้ง CYP 3A4 ดังนั้นการให้ยา STI 571 ร่วมกับยาที่เป็น substrate ของ CYP 2D6 อาจทำให้ระดับยาที่เป็น substrate ของ CYP 2D6 เพิ่มขึ้นได้เช่นกัน

การให้ยา STI 571 ในผู้ป่วยที่มี liver impairment จึงต้องให้ด้วยความระมัดระวัง เนื่องจากยาถูก metabolized ในตับเป็นส่วนใหญ่

### ผลของยาต่อการตั้งครรภ์และการให้นมบุตร

ยังไม่มีข้อมูลเพียงพอของการให้ยาในหญิงตั้งครรภ์ ในสัตว์ทดลอง พบว่าทำให้เกิด reproductive toxicity

ดังนั้นจึงไม่ควรให้ยาในหญิงตั้งครรภ์ ในหญิงวัยเจริญพันธุ์ ถ้าให้ยา STI 571 ต้องแนะนำให้คุมกำเนิดระหว่างได้รับยา

ในสัตว์ทดลอง พบว่า ยาและ metabolites ถูกขับออกมาในน้ำนม แต่ในคนยังไม่มีข้อมูลที่เพียงพอ ดังนั้นหญิงที่ได้รับยา จึงไม่ควรให้นมบุตร

### ผลข้างเคียง

เนื่องจากผู้ป่วย CML มักมี medical conditions อย่างอื่นที่ทำให้สามารถประเมินผลข้างเคียงของยา STI 571 ได้ยาก เพราะผลข้างเคียงอาจเกิดจากโรค CML เอง หรือภาวะอื่นๆ ที่จำเป็นต้องได้ยาชนิดต่างๆ

ผลข้างเคียงของยามักอยู่ในระดับเล็กน้อยถึงปานกลาง จากการศึกษาในผู้ป่วย CML พบว่าจำเป็นต้องหยุดยาเนื่องจากผลข้างเคียง 1% ของผู้ป่วยในระยะ chronic 2% ในระยะ accelerated และ 5% ในระยะ blastic

ผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยที่สุดได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย ปวดกล้ามเนื้อ และ muscle cramps อาการบวม พบได้บ่อยเช่นกัน มักเป็นที่ รอบตาหรือบริเวณขา การรักษาได้แก่ ให้ยาขับปัสสาวะ บางรายอาการดีขึ้นเมื่อลดขนาดยาลง fluid retention อาจทำให้เกิด pleural effusion, ascites, pulmonary edema และน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น การรักษาโดยหยุดยาชั่วคราวและให้ยาขับปัสสาวะ ในผู้ป่วย CML ที่เป็น blastic crisis มีรายงานอาการอาจรุนแรงถึงแก่ชีวิตจาก pleural effusion, congestive heart failure และ renal failure

### ความผิดปกติทางห้องปฏิบัติการ

จากการศึกษาส่วนใหญ่พบ neutropenia และ thrombocytopenia โดยเฉพาะถ้าได้รับยาในขนาดตั้งแต่ 750 มก. ขึ้นไป อย่างไรก็ตาม cytopenias ยังขึ้นกับระยะของโรคด้วย โดยพบ grade 3 และ 4 neutropenia (ANC < 1.0 x 10<sup>9</sup>/L) 58-62% และ thrombocytopenia (platelet < 50 x 10<sup>9</sup>/L) 42-58% ใน blastic และ accelerated phase เมื่อเทียบกับใน

chronic phase พบ neutropenia 33% และ thrombocytopenia 17% ใน chronic phase พบ grade 4 neutropenia ( $ANC < 0.5 \times 10^9/L$ ) 8% และ thrombocytopenia (platelet  $< 10 \times 10^9/L$ ) น้อยกว่า 1% ของผู้ป่วย median duration ของ neutropenia อยู่ระหว่าง 2-3 สัปดาห์ และ thrombocytopenia ระหว่าง 3-4 สัปดาห์ การรักษาทำโดยลดขนาดยาหรือหยุดยาชั่วคราว

การเพิ่มขึ้นของ transaminases หรือ bilirubin พบน้อยกว่า 3% ของผู้ป่วย การรักษาโดยลดยาหรือหยุดยาชั่วคราวเช่นกัน มีผู้ป่วยน้อยกว่า 0.5% ที่ต้องหยุดยาตลอดไป มีรายงานผู้ป่วย 1 ราย ระยะ accelerated เสียชีวิตจาก acute liver failure สาเหตุไม่สามารถแยกได้ว่าเกิดจาก drug interaction กับ paracetamol ขนาดสูง

#### การศึกษาทางคลินิก

การศึกษา phase I dose-escalation ของยา STI 571 ในผู้ป่วย CML chronic phase ที่ fail ต่อ interferon  $\alpha$  (IFN) 83 ราย<sup>3</sup> เพื่อหาขนาดที่เหมาะสมระหว่าง 25-1,000 มก.ต่อวัน พบว่า ที่ขนาด 1,000 มก.ต่อวัน ยังไม่ถึง maximal tolerated dose ผู้ป่วย 54 ราย ที่ได้รับยาขนาด ตั้งแต่ 300 มก.ต่อวัน 53 ราย ได้ complete hematologic response (CHR) ซึ่งเกิดภายใน 4 สัปดาห์แรก 29 ราย ได้ cytogenetic response ในจำนวนนี้ 17 รายได้ major response (0-35% ของ cells positive for Philadelphia chromosome) และ 12 รายได้ minor responses

ใน CML blastic crisis และ ALL ที่มี Philadelphia chromosome positive มีการศึกษา phase I<sup>4</sup> เช่นกันโดยผู้ป่วย 38 ราย เป็น myeloid blastic crisis และ 20 ราย เป็น ALL หรือ lymphoid blastic crisis ผู้ป่วยได้รับยาในขนาด 300-1,000 มก.ต่อวัน พบว่าใน

myeloid blastic crisis 21 ราย (55%) มี responses โดย 4 ใน 21 ราย มี CHR ผู้ป่วย lymphoid blastic crisis และ ALL 14 ราย (70%) มี response โดย 4 รายมี CHR

มีการศึกษา 3 การศึกษา ที่เป็น international, open-label, non-controlled phase II ทำในอเมริกา และยุโรป ผู้ป่วยรวม 1,234 ราย โดยมี 1,027 รายที่เป็น intent to treat ผู้ป่วยทั้งหมดเป็น Philadelphia chromosome positive CML ระยะ chronic ที่ fail ต่อการรักษาด้วย IFN และ CML ในระยะ accelerated หรือ blastic phase<sup>5</sup> ผู้ป่วย 40% มีอายุ ตั้งแต่ 60 ปีขึ้นไป และ 10-12% มีอายุตั้งแต่ 70 ปีขึ้นไป โดยมี criteria ของ refractory CML chronic phase ดังนี้ มีการเพิ่มขึ้นของเม็ดเลือดขาว  $\geq 20 \times 10^9/L$  อย่างน้อย 2 สัปดาห์ และ/หรือ เพิ่มขึ้นของ Philadelphia chromosome-positive bone marrow cells อย่างน้อย 30% จากเดิม เช่นจาก 20% เป็น 50% หรือ 30% เป็น 60% ห่างกัน 1 เดือน หรือมีการเพิ่มขึ้นเป็น  $\geq 65\%$

Criteria ของ resistant คือ ไม่สามารถมี complete response ภายใน 6 เดือน และ/หรือ ไม่สามารถมี major cytogenetic response ภายใน 1 ปี หลังจากได้ IFN ในขนาดที่กำหนด (อย่างน้อย 25 MU ต่อสัปดาห์)

Criteria ของ intolerance ต่อ IFN คือ มี grade 3 nonhematologic toxicity ติดต่อกันอย่างน้อย 1 เดือน ในระหว่าง course ของ IFN หรือ IFN-containing regimen 6 เดือน (อย่างน้อย 25 MU ต่อสัปดาห์)

#### Phases of Chronic Myeloid Leukemia<sup>5</sup>

##### Blast Crisis\*

1.  $\geq 30\%$  myeloblasts in peripheral blood or bone marrow, or
2. Extramedullary involvement other than

\* Patients with either of these findings were classified as having disease in blast crisis whether or not there were other features of chronic phase or accelerated phase disease

liver or spleen

**Accelerated Phase (at least one of the four criteria must be fulfilled)**

1. 15% to < 30% myeloblasts in peripheral blood or bone marrow
2.  $\geq 30\%$  myeloblasts and promyelocytes in peripheral blood or bone marrow (but < 30% myeloblasts in peripheral blood or bone marrow)
3.  $\geq 20\%$  basophils in peripheral blood
4.  $< 100 \times 10^9/L$  platelets

**Chronic phase (all five criteria must be fulfilled)**

1. < 15% myeloblasts in peripheral blood and bone marrow
2. < 30% myeloblasts and promyelocytes in peripheral blood or bone marrow
3. < 20% basophils in peripheral blood
4.  $\geq 100 \times 10^9/L$  platelets
5. No extramedullary involvement other than spleen or liver

ในผู้ป่วย CML chronic phase ที่มี IFN-failure 532 ราย แบ่งย่อยออกได้เป็น hematologic failure 29% cytogenetic failure 35% และไม่สามารถทนยา IFN ได้ 36% ผู้ป่วยได้ IFN มาก่อน โดยมี median duration 14 เดือน และขนาดของยาตั้งแต่ 25 MU ต่อสัปดาห์ ระยะเวลาเฉลี่ยจากการวินิจฉัย 32 เดือน

ผู้ป่วย CML accelerated phase มี 235 ราย โดย 77 รายแรกได้ยาขนาด 400 มก. และอีก 158 รายหลังได้ยาขนาด 600 มก.

ผู้ป่วย CML blastic มี 260 ราย เป็น myeloid blast crisis โดย 165 ราย (63%) ได้รับการรักษามาก่อนด้วยยาเคมีบำบัด ในขณะที่ 95 ราย (37%) ยังไม่เคยได้รับการรักษา 37 รายแรกได้ยาขนาด 400 มก. และที่เหลือ 223 ราย ได้ยาขนาด 600 มก.

ผู้ป่วยระยะ chronic 49% ได้ major cytogenetic response โดย 30% เป็น complete response และ 19% ได้ partial response

ผู้ป่วยระยะ accelerated phase 63% ได้ hematologic response 21% ได้ major cytogenetic response (14% ได้ complete cytogenetic response) ผู้ป่วยที่ได้ยาขนาด 600 มก. progression-free survival และ overall survival ที่ 9 เดือน เท่ากับ 68% และ 83% ตามลำดับ จากการวิเคราะห์ multivariate analysis ขนาดยา 600 มก. จะมีความสัมพันธ์กับ improved time to progression, independent of platelet count, blood blasts และ hemoglobin  $\geq 10$  gm/dL

ผู้ป่วยระยะ myeloid blast crisis 26% ได้ hematologic response (30% ในผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน และ 19% ในผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษามาแล้ว) การตอบสนองพบว่าสูงกว่าในกลุ่มที่ได้ยา 600 มก. เทียบกับขนาด 400 มก. (29% vs 11%,  $p = 0.022$ ) median survival ของผู้ป่วยที่ไม่เคยได้รับการรักษา ก่อน = 7.1 เดือน เทียบกับ 5.2 เดือน ในผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษา ก่อน

Hematologic response criteria (จะต้องใช้เวลาอย่างน้อย 4 สัปดาห์)

CHR (complete hematologic response) ใน study 0110

- WBC  $< 10 \times 10^9/L$ ,  
platelet  $< 450 \times 10^9/L$
- Blood myelocyte + metamyelocyte  
< 5% with no blasts & promyelocytes
- No extramedullary involvement

ใน study 0102 และ 0109

- ANC  $\geq 1.5 \times 10^9/L$ ,  
platelet  $\geq 100 \times 10^9/L$
- No blood blasts, BM blasts < 5%,  
no extramedullary disease

**ตารางที่ 1** แสดงข้อมูลของผู้ป่วย<sup>5</sup>

<b>Patient Characteristic</b>	<b>CML blastic (N=260) Study 0102</b>	<b>CML accelerated (N=235) Study 0109</b>	<b>CML chronic (N=532) Study 0110</b>
Median age (range)	56 (19-81)	56 (22-86)	57 (18-90)
Gender			
Male	136 (52%)	118 (50%)	311 (58%)
Female	124 (48%)	117 (50%)	221 (41%)
Race			
White	221 (85%)	210 (89%)	463 (87%)
African American	21 (8%)	10 (4%)	32 (6%)
Other	18 (7%)	15 (6%)	37 (7%)
Performance			
Status ECOG			
0	42 (16%)	86 (37%)	314 (59%)
1	108 (42%)	94 (40%)	172 (32%)
2	97 (37%)	41 (17%)	18 (3%)
3	3 (1%)	2 (1%)	0
unknown	10 (4%)	12 (5%)	28 (5%)
Prior therapy			
Yes	95 (37%)	157 (67%)	NA
No	165 (63%)	78 (33%)	NA
Chromosome			
Ph only	94 (36)	108 (46%)	530 (84%)
Ph + others	166 (64%)	127 (54%)	87 (16%)
Extramedullary			
Yes	178 (68%)	160 (68%)	129 (24%)
No	82 (32%)	75 (32%)	403 (76%)
Initial dose of Glivec			
400 mg daily	37 (14%)	77 (33%)	524 (98%)
600 mg daily	223 (86%)	158 (67%)	8 (1%)

**ตารางที่ 2** แสดงผลการรักษาผู้ป่วย CML ในระยะต่างๆ ด้วยยา STI 571<sup>5</sup>

	<b>CML blastic (N=260) Study 0102</b>	<b>CML accelerated (N=235) Study 0109</b>	<b>CML chronic (N=532) Study 0110</b>
Hemato Response*	26%	63%	88%
CHR	4%	28%	88%
NEL	3%	11%	NA
RTC	19%	24%	NA
Major cytogenetic Response**	13.5%	21%	49%
Complete#	5%	14%	30%
Partial	8.5%	7%	19%

\* Hematologic response was confirmed at least four weeks after the initial evaluation.

\*\* Includes complete (no Philadelphia chromosome-positive metaphases) and partial (1-35% Philadelphia chromosome-positive metaphases) responses.

# Response confirmed by a second cytogenetic evaluation of bone marrow at least four weeks after the initial evaluation.

CHR = complete hematologic response; NEL = no evidence of leukemia; RTC = return to chronic phase

NEL (no evidence of disease) ใช้ criteria ของ CHR แต่ ANC  $\geq 1 \times 10^9/L$  และ platelet  $\geq 20 \times 10^9/L$  (0102 และ 0109 study)

RTC (return to chronic phase)

- < 15% blasts BM & blood
- < 30% blasts + promyelocytes BM & blood
- < 20% blood basophils
- no extramedullary disease ที่อื่น นอกจากที่ ตับ ม้าม (เฉพาะ 0102 และ 0109 study)

ระยะเวลาเฉลี่ย (median time) จากเริ่มรักษาจนได้ hematologic response ในการศึกษาทั้ง 3 ใช้เวลาประมาณ 1 เดือน และระยะเวลาเฉลี่ย (median time) ที่ได้ major cytogenetic response คือ 3 เดือน

(range, 1 เดือน ถึง 1 ปี) ในขณะนี้ยังไม่สามารถประเมิน response duration และ survival ได้

ในปัจจุบัน ยังไม่มี controlled trial ที่บ่งถึง clinical benefit ของ STI 571 ในด้าน improvement ของ disease-related symptoms หรือ increased survival แต่ในขณะนี้ มี phase III early chronic phase CML ที่เปรียบเทียบระหว่าง STI 571 กับ IFN + Ara C ซึ่งกำลังดำเนินอยู่ ส่วน phase IV study ได้แก่ การติดตามผู้ป่วยที่เคยศึกษาใน phase II (blast crisis, accelerated phase และ chronic phase)

การให้ STI 571 ร่วมกับการรักษาอื่นๆ เช่น cytosine arabinoside<sup>10</sup>, hydroxyurea, daunorubicin, interferon-alpha<sup>11</sup>, การทำ allogeneic<sup>12</sup> หรือ autologous<sup>13</sup> stem cell transplantation รวมทั้งในรายที่ relapsed จาก conventional therapy<sup>14,15</sup> ในปัจจุบัน

ส่วนใหญ่เป็น case report ซึ่งจะต้อง confirm ด้วยการศึกษา phase III ต่อไป

### เอกสารอ้างอิง

1. Verweij J, Judson I, van Oosterom A. STI 571: a magic bullet? *European J Cancer* 2001;37:1816-9.
2. Goldman JM, Melo JV. Targeting the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2001;344:1084-6.
3. 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.
4. Druker BJ, Sawyers CL, Kantarjian H, 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;344:1038-42.
5. Cohen MH, Martin A, Pazdur R. FDA Report: Recently Approved Pharmaceutical Agents. *ASCO News* 2001: 20-2.
6. Schiffer CA. STI-571: Current status and future prospects. *Curr Opin Invest Drug* 2001;2:1279-81.
7. Kalidas M, Kantarjian H, Talpaz M. Chronic myelogenous leukemia. *JAMA* 2001;286:895-8
8. Joensuu H, Dimitrijevic S. Tyrosine kinase inhibitor imatinib (STI571) as an anticancer agent for solid tumours. *ANN Med* 2001;33:451-5.
9. Glivec (imatinib mesylate) International Package Leaflet. 2001:1-12.
10. Fang G, Kim CN, Perkins CL, et al. CGP57148B (STI-571) induces differentiation and apoptosis and sensitizes Bcr-Abl-positive human leukemia cells to apoptosis due to antileukemic drugs. *Blood* 2000;96: 2246-52.
11. Thiesing JT, Ohno-Jones S, Kolibaba KS, Druker BJ. Efficacy of STI 571, an Abl tyrosine kinase inhibitor, in conjunction with other antileukemic agents against Bcr-Abl-positive cells. *Blood* 2000;96:3195-9.
12. Hehlmann R. Trial of IFN or STI571 before proceeding to allografting for CML? *Leukemia* 2000;14:1560-2.
13. Massumoto C, Hamerschlack N, Ferreira E, et al. Stem cell transplantation (PBSCT) for chronic myelogenous leukemia (CML). Abstract of the 43<sup>rd</sup> Annual Meeting of the American Society of Hematology 2001:4781a.
14. Lie AKW, Au WY, Ma SK, et al. Tyrosine kinase inhibitor STI571 in treating Philadelphia chromosome positive (Ph+) leukemia relapsing from myeloablative allogeneic bone marrow transplantation (BMT): an early experience. Abstract of the 43<sup>rd</sup> Annual Meeting of the American Society of Hematology 2001:4777a.
15. Visani G, Isidori A, Malagola M, et al. Efficacy of Glivec (STI571) in conjunction with alpha-interferon in a case of relapsed P-190BCR-ABL-Positive acute lymphoblastic leukemia. Abstract of the 43<sup>rd</sup> Annual Meeting of the American Society of Hematology 2001: 2462a.