

Favorable long-term follow-up results over 6 years for response, survival and safety with imatinib mesylate therapy in chronic-phase myeloid leukemia after failure of interferon- α treatment

Hochhaus A., Druker B., Sawyers Ch. et al., Blood 111, 2008; 1039 – 1043.

Úvod: Imatinib mesylát, cílený tyrosin kinázový inhibitor bcr/abl, je na základě výsledků randomizovaných studií schválen jako léčba první linie pro všechny fáze chronické myeloidní leukémie (CML). V této studii byli sledováni pacienti v pozdní chronické fázi (CP) CML léčení imatinibem, kteří progredovali na léčbě režimy založenými na interferonu- α (IFN- α) nebo tuto léčbu netolerovali. Posuzovány byly cytogenetické odpovědi, progression-free survival (PFS), celkové přežití (OS) a bezpečnost užívání léku v této populaci pacientů. Pacienti jsou nyní sledováni již 6 let od zařazení posledního pacienta.

Charakteristika studie: Jednalo se o jednoramennou studii fáze 2. Do studie bylo zapsáno 454 pacientů, u nichž se potvrdila diagnóza CP CML. Medián času od stanovení diagnózy do zahájení studiové léčby pacientů byl 34 měsíců.

Výsledky: Medián doby užívání imatinibu ve studii byl 65 měsíců, medián dávky 400mg/den. U 56% pacientů došlo k eskalaci dávky na 600-800mg/den. Nejlepší souhrnné výsledky, dosažení velké cytogenetické odpovědi (MCyR) a kompletní cytogenetické odpovědi (CCyR), byly 67% resp. 57%. Medián doby do dosažení MCyR celé skupiny pacientů byl 3,4 měsíce, do dosažení CCyR 8,3 měsíce. Procento MCyR resp. CCyR u pacientů dříve netolerujících léčbu IFN- α bylo 72%, resp. 61%, u pacientů se ztrátou cytogenetické odpovědi na předchozí léčbě IFN- α 71% resp. 60% a u pacientů se ztrátou hematologické odpovědi na předchozí léčbě IFN- α , 57% resp. 48%. Po pěti letech bylo 184 (41%) z 454 pacientů v CCyR, 185 pacientů v MCyR. Po více než šesti letech zůstává 199 (44%) z celkových 454 pacientů na léčbě imatinibem. Většina pacientů měla dobré odpovědi na léčbu během prvních 12 měsíců od zahájení imatinibu. Někteří pacienti však dosáhli prvních MCyR a CCyR mnohem později a někteří až po navýšení dávky imatinibu na 600-800mg/den. Přibližné hodnoty šestiletého PFS a OS byly 61% resp. 76%. Šestiletý PFS pacientů se ztrátou cytogenetické odpovědi na předchozí léčbě IFN- α byl 68%, pacientů netolerujících léčbu IFN- α 62%, pacientů se ztrátou hematologické odpovědi na předchozí léčbě IFN- α 51%. Hodnoty PFS i OS významně korelovaly s dosaženou cytogenetickou odpovědí ve 12 měsících léčby. PFS pro pacienty, kteří dosáhli MCyR ve 12 měsících byl 84%, pro ty, co ji nedosáhli 36%. Dále byl patrný rozdíl v hodnotách šestiletého PFS mezi pacienty, kteří dosáhli v tomto časovém horizontu CCyR -88% nebo PCyR-76%. Hodnota šestiletého OS u pacientů, kteří dosáhli po 12 měsících CCyR byla 92%, u těch, kteří dosáhli PCyR 89% a 63% pro ty, kteří nedosáhli v tomto časovém horizontu MCyR.

Během 6 let přerušilo 255 (56%) pacientů studiovou léčbu, 29% z důvodu neuspokojivého léčebného efektu, 8% z důvodu nežádoucích účinků, 6 pacientů podstoupilo transplantaci kmenových buněk a 19 ve studii zemřelo, z čehož jen 4 na progresi onemocnění.

Nebylo pozorováno zvýšení počtu významných nežádoucích účinků při 6,5letém užívání imatinibu v porovnání s kratší dobou užívání. Myelosuprese byla dokonce častější v počátečních fázích léčby.

Závěr: Tato studie byla podkladem k prvnímu schválení imatinibu v léčbě CML. Ukazuje výraznou aktivitu imatinibu i u pacientů s pokročilým onemocněním, ve smyslu delšího trvání-pozdní CP, a tedy i větší „nálože“ onemocnění a větší možností vývoje rezistence. Tito pacienti mají horší prognózu v porovnání s pacienty, kteří byli zařazení do studie IRIS.

Porovnání výsledků této studie s údaji o pacientech, u kterých v minulosti selhala léčba IFN- α , vychází ve prospěch imatinibu, přibližné 4-leté OS 86% u pacientů léčených imatinibem vs. 43% u pacientů léčených jinými modalitami. Výsledky této studie též ukazují, že i pacienti se suboptimální odpovědí na léčbu imatinibem nedosažení MCyR ve 12 měsících-těží z pokračování léčby.

Zpracovala: MUDr. Markéta Vyskočilová, Interní hematologická klinika FN Brno